MARY A. **WILLIAMSON**
L. MICHAEL **SNYDER**

WALLACH

INTERPRETAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS

DÉCIMA EDIÇÃO





WALLACH
INTERPRETAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS

Mary A. Williamson, MT (ASCP), PhD
Vice President, Scientific Affairs & Laboratory Operations, ACM Medical Laboratory, Rochester, New York. Former Assistant Professor, Department of Pathology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts.

L. Michael Snyder, MD
Professor, Department of Medicine and Pathology, University of Massachusetts Medical School, UMass Memorial Medical Center, Worcester, Massachusetts. Chief Medical Officer, Quest Diagnostics MA, LLC, Marlborough, Massachusetts.

Tradução

Maria de Fátima Azevedo
(Capítulos 1, 9, 11, 12, 14, 15, Apêndice)

Patricia Lydie Voeux
(Capítulos 2 a 8, 10, 13, 16, 17)

Revisão Técnica

Maria de Fátima Azevedo
Clínica Geral. Formada pela Faculdade de Ciências Médicas da UERJ.
Pós-graduada pela Sociedade Brasileira de Medicina Interna (Hospital da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro). Médica concursada do Ministério da Saúde.
Médica concursada do Município do Rio de Janeiro. Médica do Trabalho (FPGMCC-UNIRIO).
Membro da Comissão de Ética do CMS João Barros Barreto.

Décima edição



- Os autores deste livro e a EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. *Adicionalmente, os leitores podem buscar por possíveis atualizações da obra em http://gen-io.grupogen.com.br.*

- Os autores e a editora envidaram todos os esforços no sentido de se certificarem de que a escolha e a posologia dos medicamentos apresentados neste compêndio estivessem em conformidade com as recomendações atuais e com a prática em vigor na época da publicação. Entretanto, em vista da pesquisa constante, das modificações nas normas governamentais e do fluxo contínuo de informações em relação à terapia e às reações medicamentosas, o leitor é aconselhado a checar a bula de cada fármaco para qualquer alteração nas indicações e posologias, assim como para maiores cuidados e precauções. Isso é particularmente importante quando o agente recomendado é novo ou utilizado com pouca frequência.

- Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

- Traduzido de:
WALLACH'S INTERPRETATION OF DIAGNOSTIC TESTS: PATHWAYS TO ARRIVING AT A CLINICAL DIAGNOSIS, TENTH EDITION

Two Commerce Square
2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103 USA
LWW.com
Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, Inc., USA.
Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title.
ISBN: 978-1-4511-9176-9

EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.editoraguanabara.com.br | www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

- Capa: Bruno Sales
Produção digital: Geethik

- Ficha catalográfica

W693w
10. ed.

Williamson, A. Mary
Wallach: interpretação de exames laboratoriais / Mary A. Williamson e L. Michael Snyder; tradução Maria de Fátima Azevedo, Patricia Lydie Voeux. – 10. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
il.

Tradução de: Wallach's interpretation of diagnostic tests
ISBN 978-85-277-2864-5

1. Diagnóstico de laboratório – Manuais, guias etc. I. Snyder, L. Michael. II. Azevedo, Maria de Fátima. III. Voeux, Patricia Lydie. IV. Título.

15-26867 CDD: 616.07
CDU: 616

Sou profundamente agradecida a meus pais, Priscilla e Thomas Williamson, por seu amor incondicional, à Joanne Saksa por seu acolhimento e à Brenda DeMay por me encorajar a superar meus limites.

Um agradecimento especial ao Dr. L. Micheal Snyder, um mentor na mais pura acepção do termo, que me ensinou que tudo é possível quando há determinação. Meus agradecimentos especiais a todos que colaboraram para a criação desta obra com seu trabalho e compromisso inabaláveis, sobretudo Liberto Pechet, um verdadeiro cavalheiro.

Mary A. Williamson, MT (ASCP), PhD

Para minha esposa, Barbara, e meus filhos, Cathe, Lizzy e John, por sua incansável compreensão e suporte ao longo dos anos.

Para minha assistente Suzanne O'Brien por sua dedicação e ajuda na preparação desta obra.

Não posso deixar de reconhecer o compromisso, a dedicação e o trabalho árduo da Dra. Mary Williamson. Sem ela, não teríamos conseguido terminar esta décima edição no prazo estipulado.

L. Michael Snyder, MD

Colaboradores

M. Rabie Al-Turkmani, BPharm, PhD
Assistant Professor
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Associate Director, Immunology, Immunoassay & Hematology Laboratories
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts
Scientific Director,
Quest Diagnostics MA, LLC
Marlborough, Massachusetts

Vishesh Chhibber
Medical Director, Transfusion Medicine
North Shore University Hospital
Hofstra North Shore-LIJ School of Medicine North Shore-LIJ Health System
Manhasset, New York

Marzena M. Galdzicka, PhD, MP(ASCP)^{CM}, DABCC
Clinical Assistant Professor
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Shrewsbury, Massachusetts
Scientific Director,
Quest Diagnostics MA, LLC
Marlborough, Massachusetts

Edward I. Ginns, MD, PhD, DABCC
Professor of Neurology, Pathology, Pediatrics and Psychiatry
Director, Lysosomal Disorders Treatment and Research Program
University of Massachusetts Medical School
Shrewsbury, Massachusetts
Scientific Director,
Quest Diagnostics MA, LLC

Marlborough, Massachusetts

Amanda J. Jenkins, PhD

Associate Professor
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Director, Toxicology
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts
Scientific Director,
Quest Diagnostics MA, LLC
Marlborough, Massachusetts

Charles R. Kiefer, PhD

Associate Professor
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Director, Andrology Laboratory
Director, Clinical Assay Research
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts

Patricia Minehart Miron, PhD

Clinical Associate Professor of Pathology and Pediatrics
University of Massachusetts Medical School
Director, Cytogenetics
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts
Scientific Director,
Quest Diagnostics MA, LLC
Marlborough, Massachusetts

Michael J. Mitchell, MD

Clinical Associate Professor
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Director, Microbiology
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts
Scientific Director,
Quest Diagnostics MA, LLC
Marlborough, Massachusetts

Liberto Pechet, MD

Professor Emeritus
Departments of Pathology and Medicine
University of Massachusetts Medical School

Worcester, Massachusetts

Lokinendi V. Rao, PhD
Clinical Associate Professor
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Laboratory Director, UMass Memorial Clinical Laboratories
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts
Scientific Director,
Quest Diagnostics MA, LLC
Marlborough, Massachusetts

Craig S. Smith, MD
Assistant Professor
Department of Medicine
University of Massachusetts Medical School
Director, Cardiac Intensive Care
Division of Cardiology
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts

L. Michael Snyder, MD
Professor
Department of Medicine and Pathology
University of Massachusetts Medical School
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts
Chief Medical Officer,
Quest Diagnostics MA, LLC
Marlborough, Massachusetts

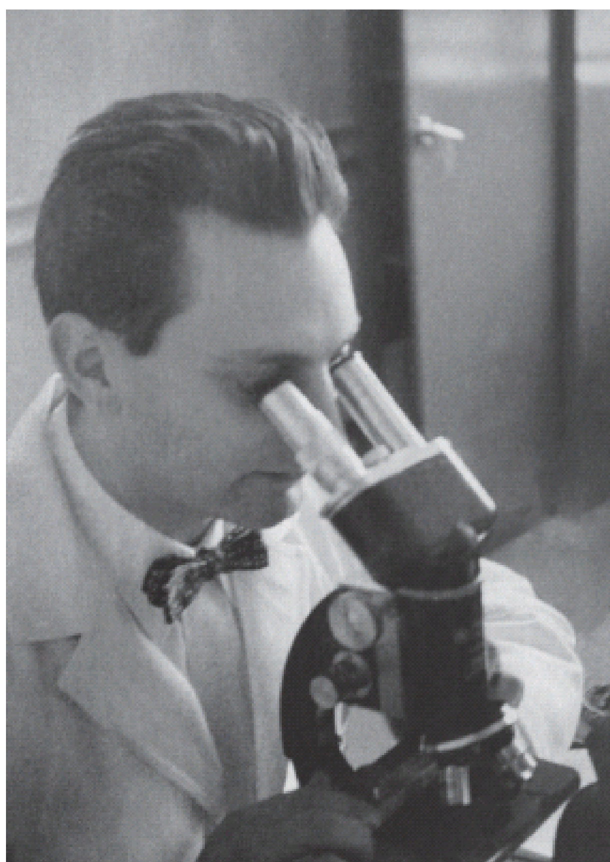
Juliana G. Szakacs, MD, MSW
Director of Pathology and Laboratory Medicine
Harvard Vanguard Medical Associates
Boston, Massachusetts

Mary A. Williamson, MT (ASCP), PhD
Vice President, Scientific Affairs & Laboratory Operations
ACM Medical Laboratory
Rochester, New York
Former Assistant Professor
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

Hongbo Yu, MD, PhD
Associate Professor

Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Director, Hematopathology and Hematopathology Fellowship Program
Director, Flow Cytometry Laboratory
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts

Tributo a Jacques Wallach



Jacques Wallach, patologista, educador e autor deste livro nos deixou em 10 de agosto de 2010, aos 84 anos de idade. Quarenta anos antes, escreveu a primeira edição, reconhecida como um recurso necessário para atarefados plantonistas e qualificados profissionais de saúde. Era o produto de sua grande experiência como patologista clínico, sua sede incessante por conhecimento científico e sua paixão pelo ensino. Desde então, dedicou bastante tempo na atualização de sua obra. Centenas de milhares de cópias foram traduzidas por todo o mundo.

Meu primeiro encontro com este livro se deu quando era residente em Medicina Interna, em meados da década de 1980, antes de nosso relatório matinal diário, quando meus colegas residentes corriam para examinar os pacientes internados e apresentar esses casos ao chefe do departamento. A hora seguinte geralmente era pontuada por momentos em que um ou mais de nós ficávamos sujeitos à raiva do chefe por não termos avaliado com acurácia o distúrbio do paciente ou não termos procedido corretamente. Na tentativa de evitar sina semelhante, cada um tinha uma cópia do livro em um bolso do jaleco para fazer uma revisão rápida antes desse interrogatório. Após anos, vi muitos estudantes e residentes sob minha supervisão fazerem o mesmo, com frequência competindo secretamente uns com os outros para encontrar o desejado reconhecimento dos colegas.

Nos anos seguintes, vi a terceira edição do livro tornar-se a quarta, a quinta e assim por diante, mas sem ter a

plena noção do trabalho de Jacques em cada atualização. Como muitos de nós, porém, reconheci a importância dessas atualizações quando, em minha coleção de livros clínicos, observei que esses estavam sempre à mão e nunca permaneciam nas prateleiras de minha biblioteca.

Quando conheci Jacques, fiquei impressionado com sua dedicação e seu compromisso com a educação médica. Ele ensinava patologia no Albert Einstein, Rutgers e SUNY Downstate, além de atender no Children's Specialized Hospital em Mountainside, South Amboy Memorial Hospital, Kings County Hospital no Brooklyn e ainda no zoológico do Bronx. Ele escreveu ainda *Rheumatic Heart Disease* (1962) e *Interpretation of Pediatric Tests* (1983), bem como mais de 40 artigos para periódicos médicos com revisão por pares. Ele foi *Fellow* do American College of Physicians, American Society of Clinical Pathologists, College of American Pathologists e New York Academy of Medicine. De 1975 a 1985, doou seu tempo e sua experiência em patologia a laboratórios de todo o mundo. Em seu consultório havia incontáveis notas que escrevia durante as pesquisas, registradas em papéis pequenos e arquivadas entre as páginas de dezenas de livros e revistas médicas, aguardando para serem incorporadas ao próximo livro. Era como se percebesse que profissionais de saúde e pacientes de todo o mundo dependessem dele para encontrar a chave dos próprios mistérios médicos, e ele levava essa responsabilidade a sério. Mais recentemente, Jacques convidou-me a fazer parte da pequena lista de ilustres colaboradores e a dar alguma assistência em minha área de especialização. Minha pequena contribuição para sua obra foi uma verdadeira honra.

Como professor dedicado, nada era mais recompensador para Jacques do que partilhar a sabedoria acumulada à custa de muito esforço com o pupilo que busca orientação. A nona edição, então intitulada *Wallach Interpretação de Exames Laboratoriais*, assim como esta décima e as que estão por vir representam seu legado e seu presente contínuo para médicos de todo o mundo, que continuam a seguir sua orientação diariamente para cuidar dos seus pacientes. Tenho certeza de que nada o deixaria mais feliz.

ANTHONY G. AUTERI, MD

Prefácio

Nesta décima edição, os autores continuaram a aprimorar o conteúdo e a organização de acordo com as considerações dos leitores, além de atualizá-lo conforme os mais recentes avanços na área da saúde.

Cumprindo o foco principal da obra, que é tornar a utilização dos exames apresentados mais eficiente, o conteúdo foi reestruturado em duas seções, visando tornar o encadeamento dos assuntos mais lógico e didático. A primeira seção passou a dedicar-se às doenças e condições, e a segunda, a descrever os exames complementares em ordem alfabética, enfatizando a integração dos resultados dos exames no processo de tomada de decisão. Sempre que apropriado, foram incluídos dados sobre sensibilidade, especificidade e probabilidade (negativa e positiva). Como nas outras edições, os ensaios para enfermidades infecciosas foram relacionados à parte.

Entre os muitos aprimoramentos, vale destacar também que esta edição conta com novo conteúdo sobre distúrbios do sistema geniturinário, medicina transfusional e exame HLA (antígeno leucocitário humano), além de mais informações sobre diagnóstico molecular e distúrbios respiratórios, cardiovasculares, ginecológicos, obstétricos e do sistema nervoso central. Não foram feitas referências a fisiopatologia nem a tratamento; contudo, são abordadas as situações que podem gerar má interpretação e limitações comuns, bem como a identificação dos exames apropriados para determinados quadros clínicos.

Como as edições anteriores, esta foi elaborada com o objetivo de servir como guia prático para estudantes de medicina, médicos do atendimento primário, especialistas, bem como estudantes e profissionais de enfermagem.

Esperamos, ansiosos, as considerações dos nossos leitores em relação às mudanças realizadas e ao conteúdo desta edição.

L. Michael Snyder, MD

Gary Lapidas

Mary A. Williamson, MT (ASCP), PhD

Prefácio à 1ª edição

Os resultados de exames laboratoriais podem auxiliar em:

- Descobertas de doenças ocultas
- Prevenções de danos irreparáveis (p. ex., fenilcetonúria)
- Diagnósticos precoces após o aparecimento dos sinais e sintomas
- Diagnósticos diferenciais de várias doenças possíveis
- Determinação de estágio da doença
- Estimativas da atividade da doença
- Detecção de recidiva da doença
- Monitoramento do efeito da terapia
- Aconselhamento genético em patologias familiares
- Processos médico-legais, como ações de paternidade.

Este livro foi escrito para ajudar o médico a minimizar ou evitar:

- Duplicação dos exames
- Desperdício de dinheiro do paciente
- Excesso de instalações laboratoriais e equipe
- Perda de tempo do médico
- Confusão provocada pelo aumento do número, da variedade e da complexidade dos exames atualmente disponíveis. Alguns desses exames poderiam não ter sido solicitados, mas sim realizados de forma rotineira ou como parte do rastreamento realizado por ocasião da admissão hospitalar.

A fim de proporcionar uma referência rápida, com máxima disponibilidade e utilidade, este livro, com seu formato adequado, tem como características:

- Apresentação concisa dos dados na forma de gráficos e tabelas
- Ênfase nas modificações temporais seriadas dos achados laboratoriais nos diferentes estágios da doença
- Omissão de exames laboratoriais raramente realizados, irrelevantes, atípicos e antiquados
- Exclusão de discussões sobre mecanismos fisiológicos, vias metabólicas, manifestações clínicas e aspectos não laboratoriais das doenças
- Discussão apenas das doenças mais importantes que o médico encontra e que seria capaz de diagnosticar.

Este livro não é:

- Uma enciclopédia ou compêndio de patologia clínica
- Um manual técnico

- Um substituto do discernimento clínico nem de conhecimentos básicos de medicina.

Foram deliberadamente omitidos:

- Procedimentos e instruções técnicas
- Fotografias e ilustrações de alterações anatômicas (p. ex., células sanguíneas, cariótipos, cintigrafias)
- Discussão sobre controle de qualidade
- Seleção de laboratórios de referência
- Realização de exames laboratoriais no próprio consultório médico
- Referências bibliográficas, exceto as obras mais fundamentais sobre medicina, hematologia e patologia clínica, e algumas referências recentes de distúrbios específicos.

A utilidade e a necessidade de um livro com esse estilo, organização e conteúdo aumentaram devido a tendências atuais, como:

- A frequente falta de assistência pessoal, aconselhamento e consulta em grandes laboratórios comerciais e departamentos hospitalares de patologia clínica, que, em geral, são especializados, fragmentados e impessoais
- Maior demanda pelo tempo do médico
- O surgimento de muitos exames complementares
- Docentes e administradores ainda partem da suposição de que essa área essencial da medicina pode ser aprendida "intuitivamente", como o era há 20 anos, e, portanto, exige pouco treinamento formal. Essa atitude ignora as mudanças no número e na variedade de exames complementares atualmente disponíveis, bem como sua sofisticação cada vez maior e seu valor básico no estabelecimento de um diagnóstico.

O conteúdo deste livro foi organizado a fim de responder às principais questões dos médicos quando necessitam da assistência de um patologista. Não existe nenhuma outra fonte de informação apresentada dessa forma. Pelos inúmeros comentários recebidos, parece que este livro foi bem-sucedido em atender às necessidades não apenas dos médicos e estudantes de medicina, como também dos patologistas, técnicos e outros profissionais da área da saúde. Ele tem sido adotado por diversas escolas de enfermagem e de biomedicina, além das faculdades de medicina. Essa aceitação confirma minha premissa original para escrever este livro, e é muito gratificante.

Uma rápida leitura do conteúdo e do índice mostrará a organização geral do material por tipo de exame laboratorial ou sistema orgânico, ou por algumas outras categorias. Para manter o formato conciso, não foram organizados capítulos separados para categorias como neonatologia, pediatria, geriatria nem para doenças psiquiátricas ou dermatológicas. Um índice completo oferece o máximo acesso a essas informações.

Obviamente, esses dados não são originais, mas foram adaptados a partir de muitas fontes no decorrer dos anos. Apenas a seleção, a organização, o modo de apresentação e a ênfase são originais. Formulei esse ponto de vista ao longo de 40 anos como médico e patologista, observando com orgulho o papel cada vez mais importante do laboratório de análises clínicas, porém lamentando profundamente sua utilização inapropriada.

Este livro foi escrito para melhorar a utilização do laboratório, simplificando para os médicos a seleção e a interpretação de exames laboratoriais mais úteis para os problemas por eles enfrentados.

J.W.

Sumário

Introdução

CAPÍTULO 1

Fatores que Influenciam os Exames Laboratoriais

Lokinendi V. Rao

Os exames complementares são uma parte essencial da prática médica atual. Embora os exames laboratoriais representem apenas 2,3% dos custos anuais com assistência à saúde, são muito importantes na tomada de decisão clínica para médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde. Existem mais de 4.000 exames laboratoriais disponíveis para uso clínico e cerca de 500 são realizados com regularidade. Nos EUA, o número de laboratórios de análises clínicas certificados pelo Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) já é superior a 200.000. A equipe que trabalha nos laboratórios de análises clínicas engloba patologistas, biomédicos, tecnólogos e técnicos de laboratório. Estes profissionais têm uma participação vital no sistema de saúde.

O sistema de saúde depende cada vez mais de laboratórios de análises clínicas fidedignos, contudo, essas avaliações estão sujeitas a erros. As análises não são apenas a utilização de substâncias químicas e reagentes para determinar as concentrações de vários analitos para fins de diagnóstico clínico. Um problema comum é a interferência endógena e exógena. Estes fatores interferentes comprometem muito a interpretação apropriada dos resultados, e esta intromissão interfere na assistência prestada ao paciente e aumenta os custos da assistência de saúde. Seria muito ingênuo concluir que cada variável provoca sempre um efeito específico. Na verdade, o efeito depende da pessoa, da duração da exposição a cada variável e ao intervalo de tempo entre o estresse inicial, à coleta da amostra e ao grau de exposição. É crucial a conscientização de que muitos fatores que ocorrem fora do laboratório de análises clínicas, seja no paciente ou em torno dele, influenciam o resultado do exame antes de a amostra chegar ao laboratório ou até mesmo antes da coleta da amostra. Esses fatores podem ser minimizados quando o profissional de saúde faz uma boa anamnese e se existe uma boa comunicação dessas informações entre o profissional de saúde e o laboratório.



QUAIS SÃO AS CAUSAS DE ANORMALIDADES NOS EXAMES (ALÉM DE DOENÇA)?

O processo engloba as fases pré-analítica, analítica e pós-analítica e serve como base para a elaboração e a implementação de intervenções, restrições ou limites que possam reduzir ou eliminar a probabilidade de erros. Nos últimos anos, houve uma redução notável nas taxas de erro, sobretudo os erros analíticos. As evidências de estudos recentes mostram que uma grande porcentagem dos erros laboratoriais ocorre nas etapas pré-analítica e pós-analítica. Os erros nas etapas pré-analítica (61,9%) e pós-analítica (23,1%) ocorreram muito mais frequentemente do que os erros analíticos (15%). Cerca de 25% desses erros podem ter repercussões para o paciente, seja por demora na liberação do resultado do exame, seja por ameaçar a vida do paciente.

Erros pré-analíticos

Os fatores pré-analíticos atuam no paciente e na amostra antes da realização da sua análise. Esses fatores podem ser subdivididos naqueles que atuam *in vivo* (biológicos ou fisiológicos) e nos que atuam *in vitro* (manipulação da amostra e fatores interferentes).

FATORES FISIOLÓGICOS

Alguns fatores fisiológicos estão além do nosso controle, tais como idade, sexo e raça. A maneira de controlá-los é aplicar limites de referência apropriados. Outros fatores, como dieta, jejum, postura, variações diurnas e sazonais, ciclo menstrual e gravidez têm de ser levados em consideração quando os resultados dos exames são interpretados. A idade apresenta efeito perceptível nos resultados de alguns exames, sendo necessário estabelecer intervalos de referência apropriados. Em recém-nascidos, a composição do sangue é influenciada pelo grau de maturidade ao nascimento. As contagens de eritrócitos e as concentrações de hemoglobina são mais elevadas nos recém-nascidos do que nos adultos por causa dos baixos níveis de oxigênio no útero. As contagens de eritrócitos e as concentrações de hemoglobina caem progressivamente e alcançam os valores dos adultos até os 15 anos de idade. Os valores dos adultos são, em geral, usados como referência ao serem avaliadas pessoas jovens e idosas. A maioria dos elementos avaliados permanece constante entre a puberdade e a menopausa nas mulheres e entre a puberdade e a meia-idade nos homens. As concentrações plasmáticas de vários elementos elevam-se nas mulheres após a menopausa. Os níveis hormonais são afetados pelo envelhecimento, embora as alterações nas concentrações sejam muito menos acentuadas do que a resposta endócrina aos estímulos. Até a puberdade, há poucas diferenças nos dados laboratoriais entre meninos e meninas. Após este período, as alterações características dos níveis dos hormônios sexuais tornam-se evidentes.

Além das alterações hormonais comumente conhecidas durante o ciclo menstrual, existe elevação pré-ovulatória das concentrações de aldosterona e renina. Coincidindo com a ovulação, os níveis séricos de colesterol são mais baixos do que em outras fases do ciclo menstrual. Na gravidez, existe um efeito dilucional consequente ao aumento do volume plasmático médio (responsável pela hemodiluição). A gravidez normal caracteriza-se por importantes adaptações fisiológicas que modificam os valores hematológicos e bioquímicos do sangue materno. Além disso, há flutuações relacionadas com o tempo dos níveis de determinados analitos. Muitos destes, tais como cortisol, tireotropina (TSH), hormônio do crescimento (GH), potássio, glicose, ferro e citocinas pró-inflamatórias, apresentam variação diurna. Torna-se difícil a determinação acurada de hormônios, como o hormônio luteinizante (LH), hormônio foliculoestimulante (FSH) e testosterona, que são liberados em breves salvas (menos de 2 min). Variações sazonais também influenciam determinados analitos, como a vitamina D (mais elevada no verão), o colesterol e os hormônios tireóideos (mais elevados no inverno). Existem alterações dos níveis de alguns componentes do sangue quando a pessoa está ao nível do mar ou se encontra em grandes altitudes. Hematócrito, hemoglobina e proteína C reativa (PCR) podem ser mais elevados em pessoas que residem em grandes altitudes. Os níveis de renina plasmática, transferrina, creatinina urinária, depuração (*clearance*) de creatinina e estriol caem com o aumento da altitude.

O efeito da dieta nos resultados dos exames complementares é complexo, e estes simplesmente não podem ser

separados nas categorias "em jejum" e "sem jejum". Para evitar resultados espúrios de exames laboratoriais, é preciso verificar cuidadosamente o período de jejum por causa das variações significativas que ocorrem em alguns exames rotineiros após o consumo de uma refeição habitual. Diferenças clinicamente significativas são observadas em 1 a 4 h dos seguintes exames: triglicerídios, albumina, ALT, cálcio, ferro, LDH, fósforo, magnésio, linfócitos, eritrócitos, hemoglobina, hematócrito. O tipo de dieta (rica em gordura, hipolipídica, vegetariana ou desnutrição), o período de tempo desde a última refeição e interferências nutricionais específicas podem influenciar os resultados de alguns exames. O consumo de cafeína, farelo, serotonina (consumo de frutas e legumes, como bananas, abacates e cebolas), fitoterápicos (p. ex., *aloe vera*, *senna*, *rheum palmatum*, quinino e quinidina), drogas ilícitas, bebidas alcoólicas e tabaco podem induzir efeitos a curto e longo prazos que modificam os resultados de vários analitos. É difícil diferenciar os efeitos provocados pela raça daqueles provocados pelas condições socioeconômicas. Os metabolismos de carboidratos e lipídios são diferentes em brancos e negros. A tolerância à glicose é menor em negros, polinésios e indígenas norte-americanos em comparação com os brancos.

Os estresses físicos e mentais influenciam as concentrações de muitos elementos do plasma, inclusive cortisol, aldosterona, prolactina, TSH, colesterol, glicose, insulina e lactato. Nas pessoas cegas, a estimulação normal do eixo hipotálamo-hipofisário é reduzida e, consequentemente, determinado achado de hipopituitarismo e hipoadrenalismo pode ser encontrado. Em alguns indivíduos cegos, as variações diurnas normais do cortisol persistem, enquanto em outros isso não ocorre. A febre provoca muitas respostas hormonais, assim como o choque e o traumatismo. O estresse das intervenções cirúrgicas comprovadamente reduz em 50% os níveis séricos de tri-iodotironina (T_3) em pacientes com doença tireóidea.

As transfusões e infusões também modificam significativamente a concentração de determinados valores laboratoriais. Quando a pessoa está recebendo uma infusão, a amostra de sangue não deve ser coletada proximalmente ao local puncionado, e sim no outro braço. Um intervalo de pelo menos 8 h é essencial antes da coleta de sangue de um indivíduo que recebeu uma emulsão lipídica. No caso de pacientes recebendo transfusão de sangue, a magnitude da hemólise e a consequente elevação dos níveis de potássio, lactato desidrogenase (LDH) e hemoglobina livre liberada estão relacionadas com a idade do sangue transfundido.

Algumas atividades físicas, como subir e descer alguns lances de escada, ou exercícios vigorosos, entre os quais, correr uma maratona ou exercícios aeróbicos, podem afetar os resultados obtidos de vários analitos.[1] Para minimizar as variáveis pré-analíticas introduzidas pelo exercício físico, os indivíduos devem ser orientados a evitar atividades extenuantes na noite anterior aos exames complementares e não se cansar caminhando muito, correndo ou subindo escadas antes da coleta de amostra de sangue. Além disso, a lesão muscular associada ao traumatismo de intervenções cirúrgicas elevará a atividade sérica de enzimas oriundas de músculos esqueléticos, e esta atividade pode persistir durante vários dias.

Os volumes plasmático e extracelular diminuem alguns dias após o início do repouso no leito. O repouso prolongado no leito resulta em retenção de líquido e os níveis plasmáticos de proteína e albumina diminuem, respectivamente, 0,5 e 0,3 g/dℓ (em média). Como resultado, as concentrações de proteína ligada também diminuem. As alterações posturais durante a coleta de sangue podem influenciar as concentrações de vários analitos determinados no soro ou no plasma. A passagem do decúbito dorsal para a posição ortostática ou para a posição sentada pode provocar desvio da água corporal do compartimento intravascular para o compartimento intersticial. Dessa maneira, há elevação das concentrações de moléculas maiores que não podem ser filtradas. Esses efeitos são acentuados nos pacientes com tendência a edema, como na insuficiência cardiovascular e cirrose hepática.

FATORES RELACIONADOS COM A MANIPULAÇÃO DAS AMOSTRAS

Entre as variáveis pré-analíticas controláveis, a coleta da amostra é a mais crucial. A maioria dos erros pré-analíticos consiste em coleta incorreta da amostra, seja por identificação incorreta do paciente, volume insuficiente para a realização do exame, razão incorreta entre sangue total e anticoagulante e qualidade da amostra (hemólise, coágulos, contaminação e coleta em recipiente errado). Hemólise, lipemia e icterícia exercem efeitos variáveis nos ensaios, e estes efeitos dependem do método usado e do analito. Outras variáveis pré-analíticas são o tempo e a temperatura de armazenamento da amostra e as etapas de processamento durante a separação do soro ou do plasma

ou das células.

Sistemas de tubos pneumáticos de comprimentos variáveis são rotineiramente utilizados em muitos hospitais para transporte de tubos de coleta de sangue até o laboratório de análises clínicas. Diferenças significativas são observadas nos níveis plasmáticos (mas não nos níveis séricos) de LDH quando os tubos de coleta de sangue são transportados por sistemas de tubos pneumáticos. A aplicação de torniquete (com consequente redução da pressão abaixo da pressão sistólica) mantém a pressão de filtração efetiva nos capilares. Como resultado, moléculas pequenas e líquido são transferidos do espaço intravascular para o interstício. A aplicação de torniquete por mais de 1 min pode resultar em hemoconcentração de grandes moléculas que não conseguem atravessar a parede capilar. Para minimizar os efeitos pré-analíticos do tempo de aplicação do torniquete, o torniquete deve ser liberado assim que a agulha penetrar na veia. Evitar o cerramento excessivo do punho durante a flebotomia e manter o torniquete aplicado por menos de 1 min são medidas que conseguem minimizar os erros pré-analíticos.

Vários sais de heparina, ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e citrato de sódio são muito empregados nos laboratórios de análises clínicas. A heparina é o anticoagulante preferido para amostras de sangue quando se deseja determinar os níveis de eletrólitos e outros elementos rotineiros da bioquímica sanguínea. As diferenças evidentes nos resultados em soro e plasma heparinizado de determinados analitos estão relacionadas com o consumo de fibrinogênio e a lise de elementos celulares durante o processo de coagulação. EDTA é o anticoagulante mais utilizado para as determinações hematológicas rotineiras. O EDTA atua como anticoagulante porque é quelante dos íons cálcio necessários para a cascata da coagulação. Citrato tem sido usado como anticoagulante quando são coletadas amostras de sangue para coagulograma, tais como tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP). Um laboratório de análises clínicas que utiliza citrato a 3,2% ou 3,8% para determinar o TP de pacientes em uso de anticoagulantes orais não deve trocar as formulações. Se fizer isto, a consequência é a alteração da razão normalizada internacional (RNI), que é empregada para relatar os resultados do TP. Fluoreto de sódio e iodoacetato de lítio têm sido utilizados, isoladamente ou em combinação com anticoagulantes, como oxalato de potássio, EDTA, citrato ou heparina de lítio, para coleta de amostras de sangue. Se não houver inibidores glicolíticos, uma redução do nível de glicose de até 24% pode ocorrer em 1 h após a coleta de sangue em recém-nascidos, em contraste com uma queda de 5% nos indivíduos saudáveis quando a amostra é armazenada na temperatura ambiente. A razão entre anticoagulante e sangue é crucial para alguns exames laboratoriais. De modo geral, a coleta de amostras de sangue menor que o volume nominal aumenta a molaridade efetiva do anticoagulante e induz alterações osmóticas que influenciam as características morfológicas dos elementos celulares do sangue. Além disso, a ligação de analitos, como cálcio iônico ou magnésio, à heparina pode ser incrementada quando a concentração efetiva de heparina não fracionada aumenta além do normal (14,3 U/mℓ de sangue). Ademais, a estabilidade de vários analitos é significativamente reduzida no plasma (heparina de lítio), em comparação com os tubos de soro, quando o plasma é armazenado mas não é separado do gel após a centrifugação.

Virtualmente, todos os fármacos influenciam os resultados dos exames laboratoriais, apresentando efeitos *in vivo* (farmacológicos) assim como *in vitro* (efeitos interferentes e metodológicos). O problema da interferência farmacológica é complexo e, de modo geral, os médicos estão cientes dos principais efeitos terapêuticos do fármaco ou da substância. Não obstante, muitos efeitos secundários são ignorados. Alguns dos exemplos incluem a elevação dos níveis das enzimas hepáticas com o uso de difenil-hidantoína e barbitúricos, a elevação dos níveis de fibrinogênio, transferrina e amilase após a utilização de anovulatórios orais e contrastes (gadolínio) e redução dos níveis totais de cálcio.

Muitos medicamentos, tais como anticoagulantes (heparina, varfarina e inibidores diretos da trombina), transfusão de hemoderivados e componentes e reposição de fatores da coagulação, comprometem os resultados do coagulograma. Fármacos de venda livre (p. ex., ácido acetilsalicílico, AAS etc.) exercem efeitos prolongados nas provas de função plaquetária. Além disso, o estado fisiológico do paciente também tem uma participação.

A qualidade das amostras enviadas ao laboratório de microbiologia é crucial para a avaliação ideal delas. As técnicas gerais de coleta e manipulação de amostras instituídas para maximizar a detecção de microrganismos e isolar patógenos relevantes das amostras obtidas de diferentes locais do corpo devem ser revistas com o laboratório antes da coleta. Além disso, a interpretação válida dos resultados da cultura só é possível quando a amostra obtida é apropriada para o processamento. Logo, é preciso ter cuidado para coletar somente as amostras que podem conter

patógenos em vez de flora colonizadora ou contaminantes. As regras específicas para a coleta de material variam de acordo com a origem da amostra, mas existem vários princípios gerais. O transporte imediato das amostras para o laboratório de microbiologia é essencial para otimizar o resultado das culturas e a interpretação dos resultados. Atrasos no processamento podem ensejar a proliferação excessiva de alguns microrganismos ou a morte de outros mais exigentes. O ideal é que as amostras para cultura bacteriana cheguem ao laboratório de microbiologia em 1 a 2 h após a coleta. Se a demora for inevitável, a maioria das amostras (com exceção de sangue, líquido cerebrospinal, líquido articular e culturas para *Neisseria gonorrhoeae*) deve ser refrigerada até ser transportada.

Erros analíticos

Há muito tempo, os laboratórios de análises clínicas focam sua atenção nos métodos de controle de qualidade e em programas de avaliação de qualidade com aspectos analíticos dos exames. O erro analítico total (ou erro de medida) consiste nos erros de análise de todas as fontes desde a coleta dos dados. Algum erro é esperado porque nem todos os componentes da mensuração são iguais. Existem quatro tipos principais de erro experimental: aleatório (imprevisível), sistemático (unidirecional), total (aleatório e sistemático) e idiossincrático (não metodológico).

Os erros consequentes a problemas analíticos foram significativamente reduzidos com o passar do tempo, contudo, há evidências de que, sobretudo nos imunoensaios, a interferência tenha impacto substancial nos pacientes. Paraproteínas podem interferir nas determinações bioquímicas quando formam precipitados durante a realização do exame. Anticorpos heterofílicos são de natureza humana que conseguem ligar-se a anticorpos de animais. Eles podem interferir nos imunoensaios, sobretudo os imunométricos, porque têm a capacidade de formar uma ligação entre os anticorpos de captura e detecção, provocando resultados falso-positivos na ausência de analito ou, no caso da verificação deste, elevação espúria das concentrações medidas. Muito raramente, os anticorpos heterofílicos também podem promover resultados falso-negativos ou falsamente baixos.

Níveis muito elevados de hormônio podem interferir nos sistemas de imunoensaios, resultando em determinações falsamente baixas do analito. Isso é atribuível ao “efeito gancho”, que descreve a inibição da formação do imunocomplexo por concentração excessiva de antígeno. Existem proteínas que sabidamente formam agregados com imunoglobulinas ou proteínas de alto peso molecular. Proteínas clinicamente relevantes que têm formas “macro” (inclusive amilase, creatinoquinase, LDH e prolactina) conseguem elevar os resultados quando são usados determinados exames laboratoriais, e o paciente não apresenta a doença clínica relacionada com a concentração elevada do analito.

A interferência no imunoensaio não é específica para o analito e é variável ao longo do tempo. Em alguns pacientes, essa interferência pode persistir por um longo período de tempo e, em outros, ser fugaz. Tal interferência influencia alguns lotes de ensaios, mas não todos eles. Além disso, *kits* de exame de outro fabricante apresentam reações cruzadas diferentes com compostos interferentes e os resultados dos exames variam de um laboratório para outro.

Os resultados incorretos também podem resultar de um grande número de fenômenos biologicamente comuns que provocam variação analítica, tais como crioaglutinina, formação de *rouleaux*, efeitos matriciais osmóticos, aglutinação plaquetária, plaquetas gigantes, eritrócitos não lisados, eritrócitos nucleados, megacariócitos, inclusões eritrocitárias, crioproteínas, mucina circulante, leucocitose, hemólise *in vitro*, microcitose extrema, bilirrubinemia, lipemia e outros.

Valores dos exames complementares

Antes de um método ser empregado rotineiramente, os protocolos de avaliação precisam garantir que o procedimento de determinação atenda a critérios definidos, por exemplo, acurácia, precisão e estabilidade necessárias para responder às demandas da população de pacientes do laboratório. Quatro indicadores são mais frequentemente empregados para determinar a confiabilidade de um exame laboratorial. Dois deles, acurácia e precisão, refletem o desempenho cotidiano do método de exame no laboratório de análises clínicas. Os outros dois, sensibilidade e especificidade, mostram quão bem o exame diferencia a doença da ausência de alguma enfermidade.

A acurácia e a precisão de cada método de exame são estabelecidas e monitoradas frequentemente pelo laboratório de análises clínicas. Os dados sobre sensibilidade e especificidade são determinados por pesquisa e

ensaios clínicos. Embora cada exame tenha suas medidas de desempenho e seus usos apropriados, os exames laboratoriais são elaborados de modo a serem tão precisos, acurados, específicos e sensíveis quanto for possível.

Acurácia e precisão

"*Acurácia*" (*exatidão*) consiste na capacidade do exame em realmente determinar aquilo que deve descrever e é definida como a proporção de todos os resultados (tanto positivos quanto negativos) que estão corretos. A *precisão* (*repetibilidade*) descreve a capacidade do exame reproduzir o mesmo resultado quando repetido no mesmo paciente ou na mesma amostra. Os dois conceitos estão relacionados, mas são diferentes. Por exemplo, um exame poderia ser preciso, mas não acurado se em três ocasiões produzir quase o mesmo resultado, mas se este for muito diferente do valor verdadeiro determinado por um padrão de referência.

A *sensibilidade* é definida como a capacidade do exame em identificar corretamente os indivíduos com a doença pesquisada. Consiste no número de indivíduos com exame positivo que têm a doença dividido pela quantidade total de indivíduos com a doença. Um exame com elevada sensibilidade dispõe de poucos resultados falso-negativos. A *especificidade* é definida como a capacidade do exame em identificar corretamente os indivíduos que não apresentam a doença. É o número de indivíduos com exame negativo e sem a doença dividido pelo número total de indivíduos que não apresentam a enfermidade. Um exame com especificidade alta tem poucos resultados verdadeiro-negativos. Sensibilidade e especificidade são mais úteis quando se avalia um exame usado no rastreamento de uma população de vida livre. Essas características do exame também são interdependentes (Figura 1.1): o aumento da sensibilidade é acompanhado por diminuição da especificidade e vice-versa.

Os *valores preditivos* são importantes na avaliação da utilidade de um exame na prática clínica no nível do paciente individual. O *valor preditivo positivo* (VPP) é a probabilidade de doença em um paciente com um exame positivo, enquanto o *valor preditivo negativo* (VPN) trata-se das probabilidades de que o paciente não tenha a enfermidade se o resultado do exame for negativo.

O VPP e a sensibilidade dos exames são complementares na análise dos verdadeiro-positivos. Visto que o exame é positivo, o VPP é a probabilidade de que exista doença, ao contrário da sensibilidade, que se baseia na existência da doença e na probabilidade de que o exame seja positivo. Do mesmo modo, o VPN e a especificidade são complementares na análise dos verdadeiro-negativos. Visto que o exame é negativo, o VPN é a probabilidade de que não existe doença. Isto é o contrário da especificidade, a qual parte do pressuposto de que não há enfermidade e a probabilidade de que o exame seja negativo (ver Figura 1.1 para obter mais informações). Os valores preditivos dependem da prevalência da doença em uma população. Um exame com determinadas sensibilidade e especificidade pode ter valores preditivos distintos em populações de pacientes diferentes. Se o exame for realizado em uma população com prevalência elevada da doença, o VPP será alto. O mesmo exame, entretanto, terá um VPP baixo quando for usado em uma população com pouca prevalência da doença.

		Existe realmente doença?	
		Sim	*Não*
O exame indica que a doença existe?	*Sim*	Verdadeiro-positivo A	Falso-positivo B
	Não	Falso-negativo C	Verdadeiro-negativo D

Sensibilidade = A/(A + C)
Especificidade = D/(B + D)
VPP = A/(A + B)
VPN = D/(C + D)

Figura 1.1 Sensibilidade, especificidade e valores preditivos nos exames laboratoriais. VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo.

A *razão de verossimilhança* (RV) é outra maneira de avaliar a acurácia de um exame na situação clínica. A RV também é independente da prevalência da doença. Ela indica o quanto o resultado de um determinado exame complementar elevará ou reduzirá as chances de ter uma doença em relação à probabilidade da doença. Cada exame é caracterizado por duas RV: uma RV positiva (RVP) e uma RV negativa (RVN). A RVP mostra as chances da doença se o resultado do exame for positivo, enquanto a RVN revela as possibilidades de doença caso o resultado do exame seja negativo.

$$\text{RVP} = \text{sensibilidade}/(1 - \text{especificidade})$$
$$\text{RVN} = (1 - \text{sensibilidade})/\text{especificidade}$$

Uma razão de verossimilhança (RV) > 1 aumenta as chances de a pessoa ter a doença investigada, e quando maior a RV, maior é a possibilidade. Em contrapartida, uma RV < 1 diminui a chance de um paciente ter a enfermidade investigada.

Curvas de características de operação do receptor

As curvas de características de operação do receptor (ROC) possibilitam identificar o valor de corte (*cutoff*) que minimiza tanto resultados falso-positivos quanto resultados falso-negativos. Na curva ROC, a sensibilidade é plotada no eixo y e 1 – especificidade é plotada no eixo x. A aplicação de vários valores de corte na mesma população de referência possibilita a produção da curva. O exame perfeito teria um valor de corte que tornaria possível dividir exatamente as populações doente e não doente (ou seja, um ponto de corte que resultasse em 100% de sensibilidade e 100% de especificidade), que seria plotado como um ângulo reto com o fulcro no canto esquerdo superior mais distante (x = 0, y = 1). Todavia, isso é muito raro. Na maioria dos casos, à medida que um valor se desloca na curva ROC da esquerda para a direita, a sensibilidade aumenta e a especificidade diminui.

O cálculo da área sob a curva ROC possibilita a comparação de exames diferentes. Um exame perfeito tem uma área sob a curva (ASC) igual a 1. Por conseguinte, quanto mais próxima a ASC for de 1, melhor é o teste. Da mesma maneira, se a pessoa deseja conhecer o valor de corte de um exame que minimiza tanto resultados falso-positivos quanto resultados falso-negativos (e, portanto, maximiza a sensibilidade e a especificidade), optaria pelo ponto na curva ROC mais próximo do canto superior esquerdo mais distante (x = 0, y = 1).

Não obstante, achar o ponto de equilíbrio entre sensibilidade e especificidade ótimas não envolve a minimização simultânea de falso-positivos e falso-negativos em todas as situações. Por exemplo, durante o rastreamento de uma doença fatal, mas que pode ser curada, é desejável aceitar mais falso-positivos (especificidade mais baixa) em troca de menos falso-negativos (sensibilidade mais alta). As curvas ROC possibilitam uma investigação mais meticulosa de um exame e de potenciais valões de corte, porém não são os fatores decisórios finais de como estabelecer sensibilidade e especificidade.

Erros pós-analíticos

Aproximadamente 70 a 80% do prontuário do paciente consistem em resultados de exames laboratoriais. Os erros pós-analíticos são dependentes do *design* e da elaboração de processos e procedimentos que assegurem colocação correta e oportuna dos resultados desses exames no prontuário do paciente, com a faixa de referência correta e a interpretação apropriada desses resultados. Laudos manuscritos e relatados por telefone devem ser desencorajados porque estão sujeitos a erros de transcrição. O advento de sistema computadorizado de entrega de exames nos hospitais eliminou alguns desses erros, mas não acabou com o risco de entregar o resultado para o paciente errado.



INTERVALOS DE REFERÊNCIA

O termo "valores de referência" praticamente substituiu o termo obsoleto "valores normais". Com frequência, os exames laboratoriais são comparados a um intervalo de referência antes de os profissionais de saúde fazerem avaliações fisiológicas, diagnósticos médicos ou tomarem decisões de manejo. Essas comparações podem ser

transversais ou longitudinais. Uma comparação transversal consiste no confronto dos resultados de um analito de um paciente específico com o intervalo de resultados para este analito obtido de um grupo de indivíduos aparentemente saudáveis. Isto é conhecido como intervalo de referência "de base populacional". Outro exemplo de comparação transversal é quando um resultado de um paciente é comparado com um valor fixo ou valor de corte. Existem dois tipos de intervalos de referência de base populacional. O tipo mais comum provém de uma amostra de referência de pessoas que estão com boa saúde (associado à saúde). O outro tem sido denominado "baseado em decisão" e define limites de decisão clínica específicos que os profissionais de saúde empregam para diagnosticar ou estabelecer o manejo dos pacientes. A comparação longitudinal é quando o valor mais recente do paciente é confrontado com valores prévios para o mesmo analito. Isto ajuda a detectar uma modificação no estado de saúde.

A comparação dos resultados de um paciente com um intervalo de referência de base populacional ou com os valores de corte é empregada para fins diagnósticos ou de rastreamento. A modificação do valor de referência durante um período de tempo é utilizada no monitoramento dos pacientes. Tanto os limites de referência saudáveis quanto os limites de referência associados à doença são importantes para a interpretação clínica dos resultados dos exames laboratoriais e variam de um laboratório para outro. Essas variações podem ser causadas por procedimentos de processamento pré-analíticos, populações de indivíduos saudáveis, variações biológicas aleatórias inerentes, plataformas de análise ou imprecisão analítica que já existia quando os intervalos de referência foram determinados.

É difícil definir limites de decisão para classificar de modo ótimo os pacientes como "saudáveis" ou "doentes". A maioria das doenças não se distribui de maneira homogênea, apresentando um *continuum* de formas leves a graves. Várias ferramentas e modelos estatísticos já foram elaborados para formalizar o processo de decisão clínica, contudo, a maioria dos modelos não inclui as diferenças metodológicas nos valores dos exames laboratoriais. A principal utilidade dos intervalos de referência saudáveis para os profissionais de saúde é proporcionar uma avaliação aproximada da possibilidade de que um determinado resultado de exame em um paciente específico não corresponda aos valores normalmente encontrados em indivíduos saudáveis semelhantes. As diretrizes para tomada de decisão clínica utilizam um intervalo de referência padrão de 95%. Ao definir o intervalo de referência saudável de modo a incluir os 95% centrais de indivíduos saudáveis comparáveis, isso faz com que haja uma chance menor que 1 em 20 de um valor fora do intervalo de referência ser encontrado em um indivíduo saudável comparável. Por convenção, um limite de aceitabilidade comum fundamenta-se na média dos dados da população ± 2 desvios-padrão (DP), porque isto engloba aproximadamente 95% das observações consideradas "normais". É preciso lembrar que se deve esperar que 5% (geralmente 2,5% no lado baixo e 2,5% no lado alto) dos resultados fiquem fora do limite de ± 2 DP, mesmo na população saudável "normal". Isso é mais bem ilustrado no uso de perfis bioquímicos múltiplos para rastreamento de pessoas sabidamente sem doenças. A probabilidade de um determinado exame ser anormal é de aproximadamente 2 a 5%, e a probabilidade de doença, se um exame de rastreamento for anormal, é, em geral, baixa (0 a 15%). A frequência de exames isolados anormais varia de 1,5% (albumina) a 5,9% (glicose) e até 16,6% no caso de sódio. Com base em expectativas estatísticas, quando um painel de oito exames é realizado em um programa de saúde multifásico, 25% dos pacientes apresentam um ou mais resultados anormais, e, se o painel inclui 20 exames, 55% apresentam uma ou mais anormalidades.

Em termos de laudos qualitativos dos exames (p. ex., positivos e negativos), limites de decisão (ponto de corte) ótimos podem ser determinados graças a análises da curva ROC. Se um resultado falso-positivo resultar em um desfecho mais deletério, os limites de decisão devem ser movidos do ponto ótimo da curva ROC no sentido que minimize os diagnósticos falso-positivos. Da mesma maneira, se um diagnóstico falso-negativo for mais perigoso, os limites de decisão devem ser deslocados para minimizar os diagnósticos falso-negativos. Embora os limites de decisão sejam melhores ferramentas que os valores de referência para obter valor diagnóstico dos exames laboratoriais, existem alguns inconvenientes. Primeiro, os limites de decisão não levam em conta o grau de desvio para cima ou para baixo do resultado de um exame. Um resultado de exame discretamente acima do limite será considerado positivo do mesmo modo que um resultado muito acima do limite de decisão, e um resultado discretamente abaixo do limite de decisão será relatado como negativo.

Realização do exame certo no momento certo e pelo motivo certo

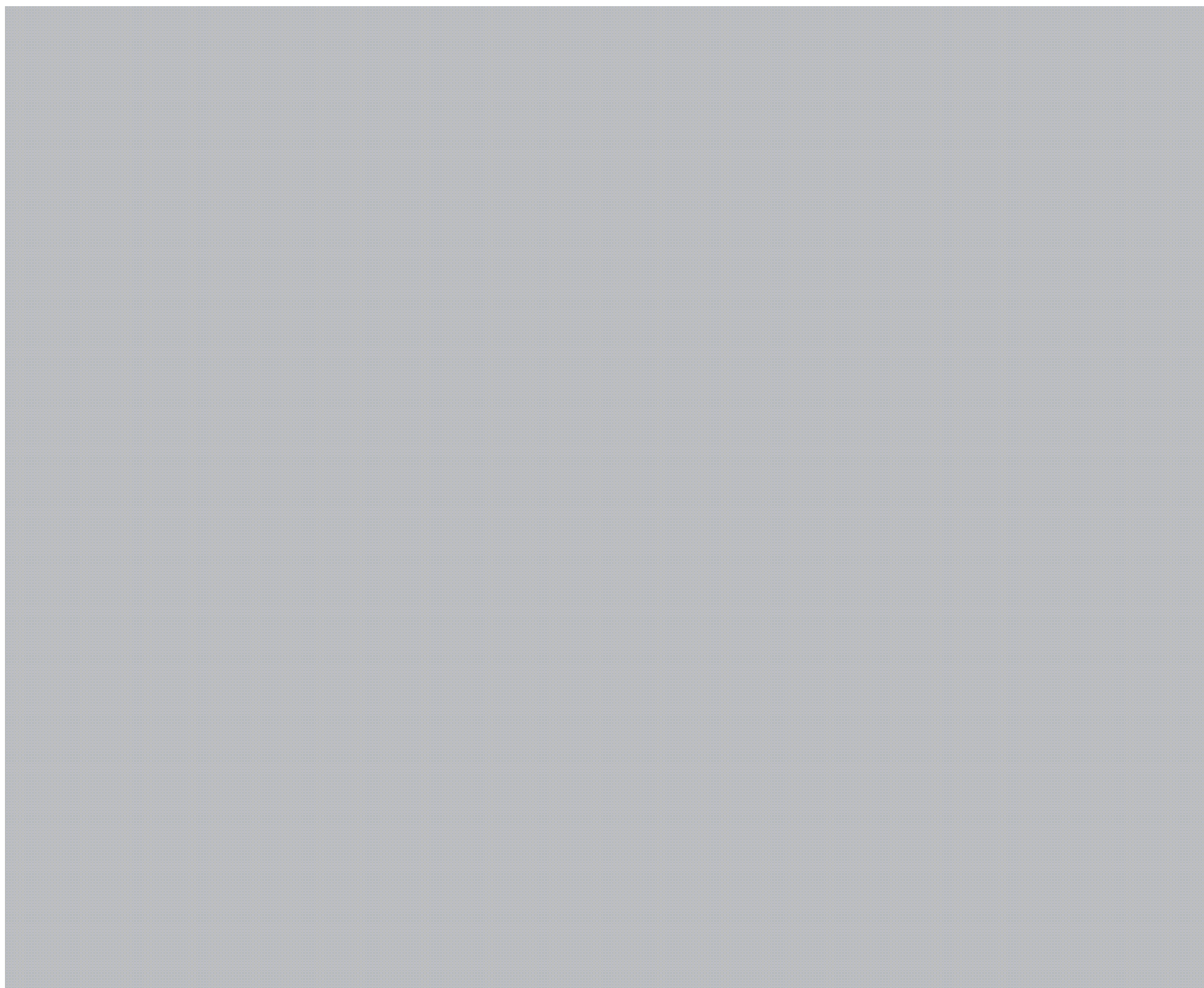
Como ocorre com o valor absoluto de um resultado, o resultado ou a modificação deste em exames seriados tem de ser interpretado no contexto da situação clínica, de alterações recentes no manejo do paciente e nos resultados

anteriores. A repetição excessiva de exames é improdutiva e aumenta a possibilidade de erros laboratoriais. Intervalos apropriados entre os exames devem ser ditados pela condição clínica do paciente. Valores laboratoriais negativos (ou qualquer outro tipo de exame) não descartam necessariamente um diagnóstico clínico. Os exames só devem ser realizados se os resultados modificarem o diagnóstico, prognóstico, tratamento ou manejo do paciente. Valores incorretos ou variações isoladas nos resultados provocam a síndrome de Ulisses e resultam em perda de tempo, dinheiro e paz de espírito.

[1]N.R.T.: Analito é a espécie química existente na amostra cuja concentração se deseja determinar em uma análise, por exemplo, cálcio no leite, ácido acético no vinagre, colesterol no ovo.

SEÇÃO 1

DOENÇAS



CAPÍTULO 2

Distúrbios Cardiovasculares

Craig S. Smith

Este capítulo descreve as manifestações iniciais comuns e condições gerais dos distúrbios cardiovasculares, bem como os diagnósticos diferenciais a serem considerados na avaliação do paciente. Dispneia, dor torácica, hiperlipidemia, hipertensão arterial e síncope/parada cardíaca súbita são discutidas e subdivididas de acordo com a apresentação clínica e a abordagem diagnóstica.



DISPNEIA

Como a dispneia é uma manifestação inicial inespecífica de inúmeras síndromes clínicas, a solicitação seletiva de exames complementares e avaliação laboratorial pode ajudar na diferenciação das etiologias cardíacas das não cardíacas. As etiologias cardíacas mais comuns incluem doença da artéria coronária (DAC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), valvopatia cardíaca e arritmias. Os indivíduos com perfil de risco coronariano moderado que se queixam de sintomas aos esforços devem ser submetidos a uma estratificação de risco apropriada (ver prova de esforço). Nessas últimas décadas, a prevalência e a incidência da insuficiência cardíaca congestiva aumentaram acentuadamente, de modo que, hoje em dia, a ICC é responsável pelo maior custo do Medicare nos EUA. Os exames complementares constituem um auxiliar importante para o diagnóstico clínico da ICC, ajudando a identificar etiologias ou fatores desencadeantes reversíveis, monitorar a resposta ao tratamento, ajudar no prognóstico e efetuar a triagem de distúrbios hereditários potenciais.

CONSTRIÇÃO PERICÁRDICA

❑ Definição

- Derrame e tamponamento continuam sendo a causa mais comum de dispneia devido à doença pericárdica; entretanto, a constrição do espaço pericárdico em consequência da fibrose do pericárdio não elástico constitui um importante fator que contribui para a dispneia, tendo em vista que a pericardiectomia cirúrgica é potencialmente curativa
- A constrição pericárdica é tipicamente crônica, mas pode ocorrer de maneira aguda
- A pericardite constritiva-efusiva é uma variante que se manifesta frequentemente na forma de tamponamento, mas que exibe constrição hemodinâmica após pericardiocentese (interdependência ventricular).

❑ Quando suspeitar?

- Pacientes com fadiga e dispneia associadas a evidências clínicas de insuficiência cardíaca direita e congestão. Anorexia e distensão abdominal são manifestações frequentes. Não é raro que os pacientes sejam submetidos a uma avaliação hepatobiliar antes do diagnóstico
- O exame pode ser notável por um *knock* (batimento) pericárdico (diástole) e colapsos X e Y proeminente da pulsação venosa jugular, particularmente durante a inspiração (sinal de Kussmaul)
- Pode ser confundida com miocardiopatia restritiva/infiltrativa ou insuficiência cardíaca. O achado de espessamento e calcificação do pericárdio nos exames de imagem torna o diagnóstico mais provável, porém 18% dos pacientes têm achados normais
- Pode ocorrer depois de qualquer processo inflamatório pericárdico, porém é rara após a pericardite. Constrição pericárdica após cirurgia cardíaca ou radioterapia (para linfoma de Hodgkin ou câncer de mama) verifica-se em uma grande porcentagem de pacientes (até 30%). É muito mais provável que infecções diretas do miocárdio (tuberculose ou pericardite purulenta), doenças do tecido conjuntivo e

comprometimento do pericárdio por neoplasias malignas provoquem constrição pericárdica do que a pericardite de etiologia viral

- Quando existe a suspeita inicial de cirrose, porém nenhuma etiologia é detectada pelas provas sorológicas. A pulsação venosa jugular raramente está elevada em pacientes cirróticos e, quando é encontrada, não persiste após a pericardiocentese, como o faz na pericardite constritiva.

❑ Achados diagnósticos e laboratoriais

- Os níveis de BNP e pró BNP-NT estão menos elevados do que na insuficiência cardíaca ou na miocardiopatia restritiva
- A ecocardiografia pode estabelecer o diagnóstico, com variação respiratória no influxo mitral e reversão da veia hepática e espessamento pericárdico. O aumento biatrial é mais comum na doença miocárdica do que na constrição
- Embora não seja frequentemente necessário para o estabelecimento do diagnóstico, o cateterismo continua sendo o padrão de referência do diagnóstico, o qual demonstra uma interdependência ventricular com manobras respiratórias, dispondo de sensibilidade e especificidade > 90% para a constrição.

DISFUNÇÃO SISTÓLICA/MIOCARDIOPATIA DILATADA (MCD)

- Nos países desenvolvidos, a disfunção sistólica *com* insuficiência cardíaca tem mais tendência a ser causada por doença coronariana, hipertensão arterial ou doença valvar. Essas etiologias comuns frequentemente são evidentes na anamnese inicial e avaliação diagnóstica. A miocardiopatia idiopática responde por aproximadamente 30% dos casos sintomáticos
- Os pacientes com MCD na ecocardiografia *sem* sinais de insuficiência cardíaca apresentam uma distribuição de etiologias significativamente diferente. A doença coronariana e a hipertensão são responsáveis por apenas 10 a 15% dos casos, enquanto 50% são considerados idiopáticos. É preciso considerar a possibilidade de miocardite, doença infiltrativa, miocardiopatia periparto, infecção pelo HIV, doença de Chagas, doença do tecido conjuntivo, abuso de substâncias, exposição à doxorrubicina e anormalidades nutricionais
- Se a causa da miocardiopatia dilatada não for evidente após a avaliação inicial, justifica-se a realização de exames laboratoriais adicionais. Tais exames incluem provas de função da tireoide (particularmente no indivíduo idoso com fibrilação atrial), nível de ferritina e CTLF (hemocromatose), avaliação para feocromocitoma (ver Capítulo 3, Distúrbios do Sistema Geniturinário), níveis de tiamina, carnitina e selênio (deficiência nutricional), avaliação para doença de Chagas, doença de Lyme, sorologia para HIV e avaliação para miocardite e doenças hereditárias que predispõem à MCD.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA ($ICFE_P$)

❑ Definição

- A história clínica, a apresentação e os achados físicos são essencialmente indistinguíveis da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
- Até 50% de todos os pacientes que apresentam insuficiência cardíaca terão uma fração de ejeção normal/quase normal
- A insuficiência cardíaca diastólica constitui a etiologia predominante da $ICFE_p$, que também engloba um grupo misto de síndromes clínicas, incluindo doença infiltrativa cardíaca, valvopatia cardíaca, miocardiopatia ventricular direita e miocardiopatia hipertrófica.

❑ Quando suspeitar?

- Os fatores de risco para $ICFE_p$ devido à disfunção diastólica incluem idade avançada (> 50% dos pacientes

com insuficiência cardíaca têm mais de 70 anos de idade), sexo feminino (2:1), hipertensão arterial e diabetes melito

- A ocorrência de insuficiência cardíaca em um paciente mais jovem com FE preservada sugere uma etiologia diferente de insuficiência cardíaca diastólica
- Se houver sinais clínicos de congestão venosa grave (ascite, hepatomegalia) desproporcionais aos sinais/sintomas do lado esquerdo, deve-se considerar a possibilidade de MC infiltrativa, hipertensão pulmonar ou pericardite constritiva
- O sopro sistólico precoce e o pulso alternante sugerem insuficiência de alto débito e um sopro venoso ou frêmito, uma fístula AV ou malformação como etiologia da insuficiência cardíaca
- Deve-se considerar a presença de amiloide em caso de baixa voltagem do ECG e hipertrofia VE no ecocardiograma
- A estenose aórtica e a miocardiopatia hipertrófica são acompanhadas de sopro dinâmico do trato de saída do VE, juntamente com hipertrofia no ECG sem história de hipertensão. A ecocardiografia ajuda a diferenciar ambas as condições.

❑ Achados diagnósticos e laboratoriais

- Principais exames: semelhantes aos da insuficiência cardíaca, sem FE reduzida. Hemograma completo, provas de função renal, sorologia hepática e da tireoide para excluir síndromes clínicas que causam confusão
- *BNP e pró-BNP NT*: devem ser determinados precocemente se houver qualquer incerteza quanto ao diagnóstico de insuficiência cardíaca. Ambos estão elevados na insuficiência cardíaca diastólica. Não existe nenhum limiar para diferenciar a insuficiência cardíaca sistólica da diastólica, porém os níveis de BNP e de pró-BNP NT tendem a ser mais elevados na insuficiência cardíaca com disfunção de VE. Os limiares diagnósticos para insuficiência cardíaca aguda consistem em > 100 pg/ml e pró-BNP NT > 300 pg/mℓ e constituem preditores independentes de eventos adversos
- Se a troponina estiver > 99º percentil na apresentação, devem-se considerar as etiologias de coronariopatia, miocardiopatia infiltrativa (amiloide) e miocardite
- *Ecocardiografia*: a $ICFE_p$ é definida como FE ≥ 50%. Pacientes com redução discreta da FE (40 a 49%) devem ser avaliados e tratados como se tivessem insuficiência cardíaca com FE reduzida (ver Insuficiência cardíaca congestiva). O diagnóstico diferencial de $ICFE_p$ pode ser realizado com ecocardiografia, o que possibilita a diferenciação da DAC (anormalidades de movimento regional da parede), doença amiloide/infiltrativa, MC hipertrófica, pericardite constritiva e regurgitação mitral/aórtica. Os critérios com Doppler, incluindo fluxo mitral, velocidade venosa pulmonar e movimento do anel mitral por Doppler tecidual, podem diagnosticar efetivamente anormalidades da função diastólica
- *Miocardiopatia hipertrófica (MCH)*: diagnosticada por um aumento inexplicável na espessura da parede do VE (13-60 mm), com câmara VE não dilatada. Pode haver ou não obstrução do trato de saída do VE ou movimento anterior sistólico da valva mitral, com regurgitação mitral concomitante. A MCH constitui a miocardiopatia genética mais comum (1:500), com apresentação clínica e evolução diversas. A ecocardiografia ou a RMC podem ser usadas para o diagnóstico. A espessura da parede VE pode não ser contígua. Um teste genético comercialmente disponível pode ser realizado para confirmar o diagnóstico (mas não para definir o prognóstico), porém deve ser realizado em parentes com risco a fim de ajudar a definir a frequência de triagem (ecocardiografia) e a participação em esportes competitivos (recomendação do ACC/ESC). A hipertrofia VE extrema no exame de imagem (≥ 30 mm), a taquicardia ventricular não sustentada no ECG e a incapacidade de aumentar a pressão arterial com o exercício aumentam o risco de morte cardíaca súbita e justificam a consideração de DCI
- *Miocardiopatia amiloide*: manifesta-se tipicamente na forma de insuficiência de lado direito, com edema pulmonar franco raro. Pode ocorrer angina devido ao comprometimento de pequenos vasos. O comprometimento cardíaco varia de acordo com o tipo de amiloidose, alcançando 50% na amiloidose AL (primária) e 5% na amiloidose secundária (AA). A insuficiência cardíaca com proteinúria maciça, púrpura

periorbital e hepatomegalia significativa deve levantar suspeita. Amiloide com mutação TTR (autossômico dominante) ocorre em pacientes de ascendência africana (3,5%) e a condição manifesta-se na forma de insuficiência cardíaca de início tardio. O espessamento da parede do VE está habitualmente desproporcional ao grau de hipertensão (> 15 mm) e não deve ser atribuído à doença cardíaca hipertensiva. A síncope é comum, particularmente aos esforços, porém o BAV de alto grau é incomum no amiloide AL (comum na TTR). Os achados ecocardiográficos de aumento da espessura da parede e redução da voltagem no ECG são exclusivos da amiloidose e apresentam uma sensibilidade/especificidade de 72 e 91%. A RMC tem um rendimento diagnóstico semelhante excelente. O BNP pode estar significativamente elevado antes do início da insuficiência cardíaca devido à infiltração amiloide. O diagnóstico definitivo exige biopsia tecidual – pode consistir em biopsia endomiocárdica ou aspirado do panículo adiposo em outros critérios diagnósticos

- *Disfunção ventricular direita*: as etiologias mais comuns de preservação da função ventricular esquerda com disfunção VD isolada incluem infarto do miocárdio VD, regurgitação tricúspide e distúrbios pulmonares (embolia, hipertensão pulmonar – ver Capítulo 8, Doença Respiratória). A *miocardiopatia ventricular direita arritmogênica* (MVDA) é um distúrbio autossômico dominante raro (1:5.000) com penetrância incompleta, que se caracteriza por instabilidade elétrica e risco elevado de morte cardíaca súbita. Não existe nenhum exame complementar definitivo, porém o diagnóstico exige a avaliação integrada de anormalidades elétricas, funcionais e anatômicas. Com mais frequência, observa-se TV monomórfica com padrão de BRE, com anormalidades focais do movimento da parede do ventrículo direito na ausência de doença da artéria coronária (DAC). O diagnóstico diferencial pode incluir a síndrome de Brugada, e é possível que haja a necessidade da realização de biopsia endomiocárdica para diferenciar os distúrbios infiltrativos focais, como sarcoide e amiloide.

Leitura sugerida

Bonow RO, Maurer G *et al*. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2001; 364:1617–1625.

Fonarow GC, Peacock W *et al*. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *JACC*. 2007; 49:1943–1950.

Fonarow GC, Peacock W *et al*. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol*. 2008; 101:231–237.

Friedrich MG, Sechtem U *et al*. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *JACC*. 2009; 53:1475–1487.

He J, Ogden LG *et al*. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES 1 epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001; 161:996.

Hershberger RE, Lindenfeld J *et al*. Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail*. 2009; 15:83–97.

Loyd-Jones DM *et al*. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002; 106:3068–3072.

Maisel AS, McCord J *et al*. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *JACC*. 2003; 41:2010.

Park JP, Song J-M *et al*. In-hospital prognostic factors in patients with acute myocarditis. *JACC*. 2009; 53:A144–A197. (Abstract 1042–1178).

Roger Vl *et al*.; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:e18–e209.

Yancy C, Jessup M *et al*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128:e240–e327.

❑ Definição

- A insuficiência cardíaca (IC) refere-se à incapacidade do débito cardíaco de suprir as demandas metabólicas do corpo, devido ao comprometimento da capacidade de enchimento ou ejeção do ventrículo. Trata-se de uma síndrome clínica que ocorre no estágio final de diversos distúrbios cardíacos estruturais ou funcionais
- Os sinais/sintomas inespecíficos de insuficiência cardíaca devem-se ao acúmulo excessivo de líquido (dispneia, ortopneia, ascite, edema) ou ao débito cardíaco deficiente (fadiga, fraqueza) seja aos esforços ou, quando grave, em repouso
- É importante reconhecer que a insuficiência cardíaca inclui sintomas não apenas de disfunção sistólica, mas também de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ($ICFE_p$), que é predominante no indivíduo idoso
- Aos 40 anos de idade, o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) durante a vida tanto em homens quanto em mulheres é de 1 em 5 (sem infarto do miocárdio, é de 1 em 9 para os homens e de 1 em 6 para as mulheres)
- Nos países desenvolvidos, a DAC é responsável por 60 a 75% dos casos sintomáticos de insuficiência cardíaca e ultrapassou a hipertensão arterial como fator etiológico na insuficiência cardíaca (embora a hipertensão arterial continue tendo um maior risco atribuível na população geral, em virtude de sua prevalência)
- Tanto a prevalência quanto a incidência da ICC aumentam com a idade, duplicando aproximadamente a cada década de vida para até > 50% em indivíduos com mais de 70 anos de idade. As mulheres têm mais tendência do que os homens a apresentar ICC com função sistólica preservada.

❑ Quando suspeitar?

- A anamnese por si só não é suficiente para estabelecer o diagnóstico de insuficiência cardíaca, tendo em vista os sintomas iniciais inespecíficos. É mais provável que a insuficiência cardíaca crônica manifeste-se na forma de anorexia e fadiga, com prevalência diminuída de estertores no exame (sensibilidade de 15%), por causa do aumento da resistência vascular pulmonar e da capacitância
- Todavia, a anamnese (particularmente limitação funcional) é essencial para avaliar a gravidade da insuficiência cardíaca, que é de importância crítica para o prognóstico, o estadiamento e a adequação das opções de tratamento avançado
- A dispneia tem uma alta sensibilidade para a insuficiência cardíaca (87%), porém baixa especificidade (51%). Os sinais de congestão do lado direito constituem os achados mais sensíveis ao exame para insuficiência cardíaca com PVJ de > 12 mmHg e refluxo hepatojugular de 65 e 85%, respectivamente. Um achado de impulso apical deslocado no exame de pacientes com dispneia tem a melhor combinação de sensibilidade, especificidade e valor preditivo para insuficiência cardíaca sistólica
- Grandes registros identificaram os seguintes fatores de risco como maior risco atribuível populacional para a insuficiência cardíaca: DAC, tabagismo, hipertensão arterial, obesidade, diabetes melito e valvopatia cardíaca
- Deve-se dispensar atenção especial para os indivíduos com história familiar de miocardiopatia. É preciso obter uma história detalhada remontando a três gerações para estabelecer a idade de início, o padrão de herança e a mortalidade, junto a possíveis fatores de risco não genéticos. Como foram identificados mais de 30 genes de miocardiopatia, as diretrizes atuais recomendam o encaminhamento do paciente para aconselhamento genético sempre que isso for apropriado. Testes (e frequência de triagem) realizados no probando e familiares serão determinados pelo tipo de miocardiopatia. O modo de herança é habitualmente dominante, com anticorpos em 30% dos pacientes e parentes de primeiro grau. As medidas de triagem comuns dos parentes incluem ecocardiografia, prova de esforço, monitor Holter (hipertrópico) e/ou RM cardíaca, além de testes genéticos específicos para doenças.

❑ Achados diagnósticos e laboratoriais

- *Eletrocardiograma*: um ECG normal tem um valor preditivo negativo de 98% para disfunção sistólica. A miocardiopatia dilatada (MCD) frequentemente apresenta anormalidades de condução (bloqueio AV de primeiro grau, BRE, bloqueio fascicular ou alargamento de QRS inespecífico). Uma baixa voltagem das derivações dos membros com perda das ondas R precordiais sugere miocardiopatias infiltrativas (amiloidose) e, com HVE, indica miocardiopatia dilatada idiopática
- O ECG com taquiarritmia, como fibrilação atrial/TRNAV, pode sugerir miocardiopatia induzida por taquicardia (tipicamente, são necessários 120 a 200 bpm por períodos prolongados). O bloqueio cardíaco, que é frequentemente completo, é observado no sarcoide cardíaco e na cardite de Lyme
- *Radiogafia de tórax*: mostra-se útil para diferenciar a ICC dos distúrbios pulmonares. A cardiomegalia, a cefalização dos vasos pulmonares, as linhas B de Kerley, os derrames e a calcificação valvar estão associados à ICC. A sensibilidade diagnóstica dos achados na radiografia apresenta-se elevada (83%), com especificidade mais baixa (68%)
- *Angiocoronariografia/imagem de esforço*: a angiocoronariografia é uma recomendação do ACC/AHA de Classe I para pacientes que apresentam insuficiência cardíaca e sintomas semelhantes à angina, a não ser que o paciente não seja candidato à revascularização. É também recomendada em pacientes jovens com insuficiência cardíaca sistólica para excluir anomalias congênitas das coronárias. O exame de imagem de esforço não invasivo para detecção de isquemia ou viabilidade do miocárdio é razoável (Classe IIa) em pacientes com insuficiência cardíaca que apresentam DAC estabelecida
- *Teste de viabilidade* (PET com FDG, RM, SPECT, ecocardiograma sob estresse com dobutamina): mais de 80% dos casos de insuficiência cardíaca isquêmica demonstram viabilidade, porém observa-se um benefício apenas modesto com revascularização no único ensaio clínico randomizado até o momento
- *Cateterismo cardíaco direito* (*artéria pulmonar*): a sua realização rotineira não é recomendada (Classe III) para pacientes com insuficiência cardíaca, em virtude da falta de evidências para orientar o tratamento clínico. Classe I (recomendado) para orientar o tratamento quando as pressões de enchimento intracardíaco não podem ser estabelecidas por medidas clínicas ou nos casos em que ocorre agravamento da função renal. Também é recomendado para a consideração de opções de tratamento avançado (Classe IIa)
- A *avaliação laboratorial* inicial direcionada a pacientes com insuficiência cardíaca inclui hemograma completo para análise de anemia ou infecção passíveis de simular ou agravar a dispneia associada à insuficiência cardíaca. Os níveis sanguíneos de ureia e creatinina podem ajudar a diferenciar os estados de sobrecarga de volume devido à doença renal ou, se a insuficiência cardíaca for confirmada, demonstrar síndrome cardiorrenal em consequência da insuficiência cardíaca de baixo débito. O exame de urina na ICC é notável em decorrência do achado de albuminúria leve (< 1 g/dia) com eritrócitos e leucócitos isolados, cilindros hialinos e granulosos (menos comuns). A densidade específica da urina apresenta-se elevada (> 1,020) em contraposição com a doença renal primária. Em geral, a hiponatremia indica insuficiência cardíaca, embora possa refletir diurese excessiva (com depleção de potássio). O nível sérico diminuído de sódio constitui um poderoso preditor de mortalidade por causa de insuficiência cardíaca
- As provas de função hepática podem estar alteradas devido à congestão hepática, que é frequentemente acompanhada de elevação da dor RNI com sinais de insuficiência cardíaca direita. A disfunção hepática primária também está associada à miocardiopatia dilatada. Os níveis séricos de albumina e proteína total estão diminuídos na insuficiência cardíaca. O achado de níveis elevados de proteína total pode indicar insuficiência cardíaca em razão da doença infiltrativa (amiloide, sarcoide)
- A VHS pode estar diminuída em consequência do nível sérico diminuído de fibrinogênio
- A determinação dos níveis de *BNP ou pró-BNP NT* é sugerida na avaliação de todos os pacientes com suspeita de ICC quando o diagnóstico é incerto e constituem uma indicação de classe I para confirmar o diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada em pacientes hospitalizados. Ambos apresentam concentrações semelhantes em indivíduos normais, porém estão significativamente elevados na insuficiência cardíaca (pró-BNP NT quatro vezes mais elevado). Os peptídios natriuréticos estão aumentados na insuficiência cardíaca tanto sistólica quanto diastólica e ajudam no diagnóstico com acurácia

semelhante para ambas as condições

- ▼ Diversos fatores afetam os níveis de peptídio natriurético, incluindo idade, função renal, estado nutricional e sexo. Sabe-se também que os peptídios natriuréticos estão elevados na sepse, fibrilação atrial, hipertensão pulmonar, valvopatia cardíaca, doença da artéria coronária (DAC) e outras condições que podem apresentar dispneia. Os níveis elevados isoladamente não devem ser usados como único determinante da ocorrência de ICC e tampouco descartam outras doenças

- ■ Existem poucos dados que comparam diretamente o BNP com o pró-BNP NT, porém foi constatado que ambos ajudam no diagnóstico e no prognóstico de insuficiência cardíaca, bem como na avaliação da eficácia da terapia para insuficiência cardíaca e previsão de taxas de readmissão. Um nível de pró-BNP NT > 900 pg/ml apresenta uma acurácia equivalente a um BNP > 100 pg/ml diagnóstico (acurácia preditiva de 83%). Valores abaixo desse nível apresentam um valor preditivo negativo muito alto para insuficiência cardíaca como causa de dispneia
- ■ Os peptídios natriuréticos podem ser utilizados para fins diagnósticos e prognósticos. Independentes de outros fatores clínicos, os quartis de BNP são preditivos de mortalidade do paciente hospitalizado, com risco que varia mais de três a quatro vezes com base no valor inicial do BNP do paciente. Valores > 840 pg/ml conferiram um aumento de duas vezes na mortalidade hospitalar em um grande registro
- ■ São também encontrados biomarcadores de necrose miocárdica em pacientes com insuficiência cardíaca (30% em alguns estudos), frequentemente sem isquemia franca ou DAC. Tendo em vista a estreita associação entre DAC e insuficiência cardíaca, os marcadores de lesão cardíaca devem ser avaliados em todos os pacientes com dispneia aguda e podem ser usados em uma estratégia de múltiplos marcadores para estratificação de risco (recomendação de classe I). Foi constatado que as concentrações elevadas de troponina cardíaca (0,5 μg/l) são preditivas de morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca em qualquer nível de BNP na admissão do paciente. Com o uso de um limiar de BNP > 840 pg/ml, o achado de troponina I > 0,5 μg/l identifica pacientes com maior risco de morte hospitalar (risco de até cinco vezes)
- ■ *Ecocardiografia*: a ecocardiografia ainda é o padrão de referência como exame de imagem cardíaca na insuficiência cardíaca e deve ser realizada em todos os pacientes com início recente de insuficiência cardíaca. O diagnóstico de disfunção sistólica aproxima-se de uma especificidade de 100% (sensibilidade de 80%). A ecocardiografia preenche os critérios de adequação das sociedades de profissionais quando realizada em pacientes com dispneia devido à suspeita de etiologia cardíaca, ou quando a radiografia de tórax ou os níveis de BNP são indicativos de doença cardíaca. O diagnóstico de ICC pode ser auxiliado pela avaliação do tamanho e da função ventriculares (sístole e diástole dos lados direito e esquerdo). Os indícios para a etiologia da insuficiência cardíaca, como DAC (anormalidades focais do movimento da parede – inespecíficas), doença valvar, achados pericárdicos (constrição, derrame com tamponamento), *shunts* intracardíacos, amiloide, bem como a duração da insuficiência cardíaca (tamanho atrial), podem ser obtidos a partir das imagens iniciais. Além disso, é possível obter-se o débito cardíaco, as pressões pulmonares e o estado hemodinâmico do Doppler tecidual para ajudar nas decisões quanto ao tratamento e prognóstico preditivo
- ■ *Ressonância magnética cardíaca (RMC)*: o elevado custo e a falta de aparelho portátil limitam o seu uso; entretanto, com a administração de gadolínio, a RMC pode diferenciar a viabilidade/perfusão, fibrose e inflamação. A RMC é capaz de identificar miocardiopatia hipertrófica (MCH), miocardiopatia ventricular direita arritmogênica (MCVDA) e amiloide cardíaca, além de evitar a necessidade de biopsia endomiocárdica em alguns casos de miocardite
- ■ *Ângio-TC*: pode estabelecer a probabilidade de contribuição da doença coronariana para a insuficiência cardíaca, seja por imagem direta das artérias coronárias ou por escores do cálcio com EBCT.

Tendo em vista a apresentação clínica semelhante da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda preservada ou reduzida, os exames adicionais e o diagnóstico diferencial são frequentemente determinados pelos achados ecocardiográficos (ou de outra modalidade de imagem).

MIOCARDITE

- A miocardite é uma doença inflamatória do músculo cardíaco, devido a etiologias infecciosas e não infecciosas com sequelas potenciais em longo prazo de MCD. Nos países desenvolvidos, a etiologia mais comum consiste em infecção viral (vírus Coxsackie, vírus ECHO, adenovírus, HIV, CMV, parvovírus B19), embora a cardite reumática, o *Trypanosoma cruzi* (que se manifesta mais provavelmente como miocardiopatia crônica) e as infecções bacterianas ainda contribuam substancialmente para os casos encontrados nos países em desenvolvimento.

❑ Quando suspeitar?

- A apresentação clínica da miocardite é altamente variável, e a maioria dos casos tende a ser assintomática. A dor torácica é mais comumente de natureza pleurítica, em decorrência da pericardite concomitante, embora possa simular a dor torácica das síndromes coronarianas agudas. As arritmias sinusais predominam em relação ao bloqueio AV ou à taquicardia ventricular
- Os sintomas torácicos são frequentemente precedidos de pródromo viral, com taquicardia desproporcional à febre
- Deve-se suspeitar de miocardite quando há disfunção VE ou arritmias inexplicáveis, particularmente no indivíduo jovem. A DAC, a doença valvar e as anormalidades congênitas precisam ser excluídas, com a obtenção de uma história cuidadosa de toxinas e doença autoimune. A miocardite associada à doença autoimune (miocardite de células gigantes – MCG), diferentemente da maioria das outras etiologias, é uma doença rapidamente progressiva que é, com frequência, fatal. As arritmias ventriculares são mais comuns nessa variante de miocardite
- Uma vacinação recente deve levantar a possibilidade de miocardite por hipersensibilidade.

❑ Achados laboratoriais e outros achados

- ECG: não é sensível nem específico para o diagnóstico. O ECG mais comumente irá refletir alterações na pericardite (ver Pericardite), mas pode simular infarto do miocárdio com elevação do segmento ST. O alargamento do complexo QRS e das ondas Q está associado a um prognóstico sombrio, e a baixa voltagem difusa observada no edema miocárdico é particularmente preocupante
- A sorologia viral não deve ser usada para o diagnóstico com valores preditivos positivos e negativos de 25 e 49%, respectivamente
- Principais exames: ocorre elevação dos biomarcadores cardíacos em menos da metade de todos os casos agudos, porém não é preditiva de mortalidade em pacientes hospitalizados com miocardite fulminante (CK-MB > 29 ng/ml sensibilidade de 83%). Os reagentes de fase aguda estão elevados (VHS, PCR, leucocitose leve). Quando clinicamente apropriado, a sorologia para toxoplasmose, doença de Chagas, triquinelose e cardite de Lyme pode ser realizada, além dos exames para doença autoimune, aspirado de tecido adiposo para amiloidose e ferritina (hemocromatose)
- A *biopsia endomiocárdica* com confirmação histopatológica continua sendo padrão de referência para o diagnóstico, porém é pouco usada, tendo em vista a evolução leve da maioria dos casos de miocardite viral. Na prática, é realizada para diferenciar a miocardite de células gigantes, linfocítica e por hipersensibilidade na insuficiência cardíaca fulminante. Um diagnóstico de MCG é de importância crítica, uma vez que se pode obter uma melhora com terapia imunossupressora e/ou transplante. A sensibilidade da biopsia para a MCG é de aproximadamente 85%
- A *RM cardíaca* está sendo cada vez mais utilizada para o diagnóstico, com sensibilidade de 88% e ainda mais quando combinada com a biopsia. Deve ser realizada apenas se o resultado da RMC for modificar o manejo (minoria de casos). Os critérios diagnósticos propostos para a miocardite baseiam-se no padrão e na distribuição do realce com gadolínio
- *Miocardiopatia induzida por estresse* (*de Takotsubo*): disfunção VE aguda, porém rapidamente reversível, na ausência de doença coronariana com limite de fluxo. O padrão ventricular de anormalidade no movimento da parede nessa forma de “atordoamento” envolve a porção distal do VE (balonização atípica)

com hipercontratilidade basal. Tipicamente, afeta mulheres idosas e é precipitada por estresse psicológico intenso. O ECG pode simular infarto do miocárdio com elevação do segmento ST e baixo nível de positividade da troponina. Embora possa haver perturbações hemodinâmicas e choque, quase todos os pacientes recuperam-se por completo em 1 a 4 semanas

- *Síndromes hereditárias*: a MCD pode estar associada a várias doenças neuromusculares hereditárias, além da insuficiência cardíaca geneticamente determinada, conforme já assinalado. Incluem a hemocromatose hereditária, a anemia sideroblástica, a distrofia miotônica e as distrofias musculares
- *Não compactação do ventrículo esquerdo*: trata-se de uma miocardiopatia congênita (0,05%), da porção apical do ventrículo, com recessos intratrabeculares profundos, que ocorrem na embriogênese. Em geral, a apresentação inclui MCD com insuficiência cardíaca, embora possam ocorrer tromboembolismo, arritmias e morte cardíaca súbita. O diagnóstico é estabelecido com base na ecocardiografia, e dispõe-se de testes genéticos para algumas etiologias reconhecidas (forma ligada ao X)
- *Toxinas/medicamentos*: a exposição ao álcool (80 g/dia nos homens e 40 g/dia nas mulheres no decorrer de vários anos), à cocaína, ao cobalto e ao arsênico e as deficiências de selênio e de tiamina podem causar MCD. Os medicamentos comuns incluem agentes antirretrovirais, cloroquina e antraciclinas. Uma dose cumulativa de > 450 mg/m^2 de antraciclina aumenta acentuadamente a probabilidade de cardiotoxicidade. Embora o diagnóstico seja definitivamente estabelecido por biopsia, a anamnese apenas é frequentemente suficiente para o diagnóstico
- *Valvar*: diagnosticada por exame e ecocardiografia. Devido a anormalidades valvares, a disfunção sistólica observada é desproporcional ao aumento no estresse da parede. É observada mais comumente em lesões regurgitantes do lado esquerdo (regurgitação mitral, regurgitação aórtica > estenose aórtica)
- *Autoimune:* a autoimunidade provavelmente participa na miocardite, mas também pode resultar em MCD por causa de antígenos cardíacos de troponina, miosina (cadeias α, β) e receptor beta-1 adrenérgico. Os níveis de anticorpos anticardíacos estão aumentados em famílias com miocardiopatia dilatada; todavia, não existe atualmente recomendação para triagem de rotina. O lúpus eritematoso sistêmico acomete comumente o coração, porém com apresentação clínica variável, abrangendo desde doença da artéria coronária/vasculite até miocardiopatia. O comprometimento é quase uniformemente secundário. Entretanto, pode não haver doença celíaca nos sintomas GI clássicos, porém deficiência de ferro com MCD apenas. A triagem para anticorpos antiendomísio é uma abordagem razoável nesses pacientes.



DOR TORÁCICA

DOR TORÁCICA | ESTADOS HIPERADRENÉRGICOS

- As síndromes de excesso de catecolamina podem causar dor torácica, em consequência do aumento da frequência cardíaca e vasoconstrição periférica, resultando em desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio. As apresentações graves podem resultar em infarto do miocárdio do tipo 2
- A autorregulação do fluxo sanguíneo tecidual e do débito cardíaco tem a capacidade de adaptar-se a uma ampla diversidade de perturbações na frequência cardíaca e pressão arterial, particularmente aquelas de natureza crônica. Os sintomas têm mais tendência a ocorrer durante períodos de alterações agudas induzidas pela administração exógena de catecolaminas (cocaína, metanfetaminas) ou episódios paroxísticos intrínsecos (miocardiopatia por estresse, feocromocitoma).

❑ Definição

- *Intoxicação por cocaína*: a dor torácica constitui o motivo mais comum pelo qual os usuários de cocaína procuram assistência médica, com 64.000 consultas no SE por ano nos EUA (com admissão de 50%). Seis por cento dos episódios de dor torácica consistem em infarto do miocárdio. A dissecção da aorta é uma consequência rara do uso de cocaína. A cocaína tem ações simpaticomiméticas e trombogênicas e acelera a deposição aterosclerótica – em consequência, a lesão isquêmica pode manifestar-se como infarto do

miocárdio do tipo I (ruptura de placa) ou infarto do miocárdio do tipo 2 (espasmo epicárdico intenso ou aumento da demanda de oxigênio)

- *Intoxicação por metanfetaminas*: os efeitos biológicos assemelham-se aos da cocaína, porém com menos vasoconstrição; é mais provável que provoquem taquiarritmias do que dor torácica
- *Feocromocitoma*: trata-se de uma forma rara de hipertensão arterial secundária em 0,05% dos pacientes hipertensos. O feocromocitoma deve ser considerado em pacientes com dor torácica que não apresentam fatores de risco coronarianos e têm sinais/sintomas característicos ou agravamento após a administração de agentes betabloqueadores (é preciso excluir o uso de cocaína; ver Capítulo 11, Doenças Endócrinas)
- *Miocardiopatia induzida por estresse* (*takotsubo*): disfunção transitória do ápice do VE e/ou parte média do ventrículo, que simula um infarto agudo do miocárdio, porém na ausência de doença da artéria coronária obstrutiva ou espasmo epicárdico evidente (ramo interventricular anterior da artéria coronária esquerda). A patogenia não está bem definida, porém é provavelmente mediada por catecolaminas, visto que é frequentemente desencadeada por doença clínica aguda ou estresse emocional, ocorre no contexto de níveis plasmáticos significativamente elevados de catecolaminas e simula a disfunção VE observada em outros estados hiperadrenérgicos, como feocromocitoma, lesão neurológica e administração exógena de doses suprafisiológicas de catecolaminas (iatrogênica ou intencional). É potencialmente mediada por efeitos tóxicos diretos, causando "atordoamento" dos miócitos ou espasmo microvascular. Em vários registros grandes, a miocardiopatia induzida por estresse representa 1 a 2% de todas as internações por SCA.

❑ Quando suspeitar?

- Frequentemente indistinguível dos sintomas da SCA, a etiologia hiperadrenérgica da dor torácica deve ser um diagnóstico de exclusão. Em indivíduos jovens que não apresentam fatores de risco coronarianos, a exposição à cocaína deve ser investigada imediatamente (a terapia com betabloqueadores está contraindicada)
- A miocardiopatia induzida por estresse tem predileção por mulheres após a menopausa por motivos que ainda não foram elucidados, embora os homens sejam afetados em uma frequência muito mais baixa. Estudos genéticos iniciais não revelaram nenhum polimorfismo associado à doença. A prevalência é de 1 a 2% das internações hospitalares para SCA. Deve-se suspeitar de miocardiopatia induzida por estresse em mulheres na pós-menopausa com SCA após um estressor físico ou emocional, com apresentação clínica ou achados no ECG desproporcionais à elevação dos biomarcadores cardíacos.

❑ Diagnóstico

- O diagnóstico de catecolaminas exógenas é estabelecido pela anamnese ou triagem toxicológica
- Feocromocitoma
- Miocardiopatia induzida por estresse: é necessário preencher quatro critérios para o diagnóstico, de acordo com os critérios da Mayo Clinic – (1) hipocinesia, acinesia ou discinesia transitória do segmento médio do ventrículo esquerdo, com ou sem comprometimento apical, mais frequentemente no contexto de um estressor (físico ou emocional). As anormalidades do movimento da parede estendem-se habitualmente além da distribuição de uma única artéria coronária; (2) ausência de doença coronariana obstrutiva ou ruptura de placa; (3) novas alterações no ECG (elevação do segmento ST ou inversão da onda T) ou elevação modesta da troponina; e (4) ausência de feocromocitoma ou miocardite
- Se houver elevação do segmento ST, ou a apresentação clínica for compatível com SCA de alto risco, a confirmação do diagnóstico não deve adiar a decisão de proceder a revascularização mecânica. A ausência de achados angiográficos de estenose "responsável" sugere o diagnóstico, paralelamente às anormalidades do movimento da parede observadas no exame de imagem ventricular.

❑ Achados laboratoriais

- Triagem toxicológica positiva para síndromes de intoxicação (ver feocromocitoma)
- As determinações seriadas da troponina cardíaca podem ajudar a diferenciar a condição da SCA
- No momento atual, a miocardiopatia induzida por estresse é um diagnóstico de exclusão das síndromes

clínicas de superposição.

Leitura sugerida

Simpson RW, Edwards WD. Pathogenesis of cocaine-induced ischemic heart disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1986; 110:479–484.

Wittstein I, Thiemann D *et al*. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005; 325:539–548.

DOR TORÁCICA | INFLAMATÓRIA

Pode ocorrer dor torácica em decorrência de resposta inflamatória a fatores desencadeantes imunomediados ou infecciosos, sem necessariamente predispor a uma agressão isquêmica. É possível também o comprometimento do pericárdio, miocárdio ou direto das artérias coronárias. Pode-se observar a ocorrência de isquemia quando as artérias coronárias estão acometidas como resultado direto do processo inflamatório (necrose e formação de aneurisma) ou devido ao espessamento da parede e estreitamento do lúmen, ruptura da parede do vaso ou trombose em decorrência de um estado hipercoagulável ou aterosclerose acelerada.

DOR TORÁCICA | ISQUEMIA NÃO ATEROSCLERÓTICA

❑ Definição

- Aproximadamente 5% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) não apresentam doença coronariana aterosclerótica, aumentando para 20% em pacientes com menos de 35 anos de idade. A necropsia nesses indivíduos frequentemente revela estreitamento do lúmen, levando à isquemia por meio de vários mecanismos: estreitamento interno devido a obstruções ou compressão por estruturas adjacentes
- A isquemia também pode resultar de alterações dinâmicas na parede arterial normal sob os demais aspectos (espasmo e artérias anômalas) ou de um desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio (infarto do miocárdio do tipo 2)
- Mais de 50% dos infartos do miocárdio fatais sem doença da artéria coronária provavelmente representam espasmo coronariano.

❑ Quando suspeitar?

- O diagnóstico é frequentemente estabelecido por exclusão com base no exame de imagem cardíaca, devido à superposição de sinais/sintomas com a SCA
- A idade jovem (< 35 anos de idade) e a ausência de fatores de risco coronarianos devem levantar a suspeita de anomalias congênitas das artérias coronárias ou aneurisma coronariano congênito. É obrigatório obter uma cuidadosa anamnese para excluir o uso de cocaína (confirmado por meio de triagem toxicológica, se necessário) em pacientes com IMEST sem fatores de risco ateroscleróticos significativos, como na história reumática
- Foi também descrita a ocorrência de espasmo coronariano em pacientes tratados com agentes quimioterápicos, como 5-fluoruracila, e naqueles que fazem uso de fitoterápicos. Deve-se efetuar uma reconciliação médica cuidadosa em todos os pacientes com dor torácica, bem como uma revisão do "potencial vasospástico", incluindo o uso de terapia de reposição com estrogênio (dissecção coronariana)
- Deve-se proceder a uma revisão da história de hipercoagulabilidade/neoplasia maligna, e é preciso avaliar a RNI subterapêutica em pacientes que ingeriram varfarina para a possibilidade de embolia coronariana.

❑ Apresentação/achados

Anomalias coronarianas congênitas

- Observadas em 1 a 2% da população geral, porém em 4% das necropsias para infarto do miocárdio. Quando as artérias coronárias originam-se do seio de Valsalva contralateral, a artéria anômala pode seguir

o seu trajeto entre os grandes vasos. Os estados de aumento do débito cardíaco podem causar compressão ou torção da parte proximal da artéria coronária, resultando em isquemia, infarto ou morte cardíaca súbita

- O diagnóstico é estabelecido por meio de exame de imagem, com base no perfil de risco de SCA na apresentação. O cateterismo cardíaco (pacientes de alto risco) demonstra um curso interarterial do vaso anômalo. A visualização direta com TC ou RM cardíaca constitui uma vantagem quando se consideram essas modalidades para provas de esforço em populações mais jovens, porém a sua realização precisa ser ponderada pela consideração de seu custo. O *bypass* cirúrgico para a anatomia de alto risco constitui o tratamento preferido.

Pontes miocárdicas (artérias epicárdicas "tunelizadas")

- De origem congênita: a artéria coronária epicárdica "mergulha" no miocárdio e é comprimida durante a sístole. Como a maior parte do fluxo sanguíneo coronariano ocorre na diástole, a taquicardia com consequente redução do período de enchimento diastólico é frequentemente necessária para provocar isquemia. A extensão do segmento arterial tunelizado pode não desempenhar uma função significativa no risco
- O diagnóstico é estabelecido por visualização direta na angiografia ou TC/RM. A existência de ponte miocárdica não implica necessariamente isquemia.

Aneurisma coronariano

- Congênito (mais comum na artéria coronariana direita) ou adquirido (infecção/inflamação): o fluxo turbulento no aneurisma pode predispor à formação de trombo e SCA. O aneurisma adquirido pode resultar de aterosclerose (50% dos casos) ou sífilis, êmbolos micóticos, doença de Kawasaki ou lúpus. Devem-se obter sorologias apropriadas quando o aneurisma é identificado por exame de imagem (ver o Capítulo 9, Doenças Autoimunes, e o Capítulo 13, Doenças Infecciosas).

Embolia

- A possibilidade de embolia das artérias coronárias deve ser considerada em todo paciente que apresenta SCA (habitualmente IMEST) no contexto de fibrilação atrial, endocardite infecciosa ativa, prótese de valva cardíaca, trombo em VE diagnosticado ou tumor cardíaco esquerdo (os tumores do lado direito exigem a existência de *shunt* da direita para a esquerda). A triagem inicial é realizada de acordo com o algoritmo para SCA, e, com frequência, o diagnóstico é estabelecido por angiografia. A embolia das artérias coronárias acomete mais frequentemente o ramo interventricular anterior da artéria coronária esquerda e pode sofrer resolução espontânea com anticoagulação
- Deve-se considerar a possibilidade de embolia ou espasmo no caso de artérias normais na angiografia, no contexto do infarto do miocárdio.

Dissecção espontânea das artérias coronárias

- Ocorre devido a um hematoma na parede do vaso entre as camadas média e adventícia, na ausência de traumatismo ou causas iatrogênicas. Principalmente diagnosticada na necropsia; ocorre no ramo interventricular anterior da artéria coronária esquerda ou artéria principal esquerda
- Descrita em mulheres jovens com fatores de risco, das quais 25 a 30% estão grávidas ou no período pós-parto. As prováveis etiologias incluem comprometimento hormonal da síntese de colágeno. O uso de anovulatórios orais também está associado à dissecção. Não se deve administrar terapia trombolítica a pacientes no período pós-parto com IMEST, por causa da probabilidade aumentada de propagação do hematoma
- É mais provável que homens sejam mais velhos e apresentem comprometimento da artéria coronária direita com fatores de risco coronarianos. A hipertensão arterial sistêmica não constitui um fator de risco para dissecção
- Outras condições associadas incluem uso de cocaína ou ciclosporina, miocardiopatia hipertrófica, síndromes de Marfan ou de Ehlers-Danlos e doenças imunomediadas, como artrite reumática, tireoidite autoimune, hepatite C, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico (LES), arterite de Kawasaki e arterite

coronariana eosinofílica

- Se houver suspeita de dissecção das artérias coronárias, devem-se obter uma cuidadosa história familiar de doença do tecido conjuntivo, avaliação laboratorial para eosinofilia, VHS, ANA e provas de função tireóidea.

Espasmo das artérias coronárias

- O espasmo que ocorre nas artérias coronárias epicárdicas acomete habitualmente locais de estreitamento luminal por placa aterosclerótica, que não limitam o fluxo. Habitualmente, a necropsia revela muitas células musculares lisas nos locais identificados de espasmo
- As condições hiperadrenérgicas associadas ao espasmo englobam feocromocitoma e uso de cocaína, anfetamina e *ecstasy*. Isso inclui a infusão de dobutamina para a prova de estresse. Pode-se observar a ocorrência de espasmo epicárdico em condições inflamatórias de tireotoxicose, angina alérgica e administração de fluorouracila, capecitabina, sumatriptana e bromocriptina
- O diagnóstico de espasmo é habitualmente estabelecido pela angiografia. O estímulo provocativo durante o cateterismo com ergotamina não é mais realizado, em virtude do risco de infarto do miocárdio/morte em consequência de espasmo refratário. Os medicamentos ou comportamentos agressores potenciais devem ser interrompidos imediatamente
- O espasmo epicárdico deve ser diferenciado da *síndrome X* ou do espasmo microvascular. Essa síndrome apresenta um prognóstico benigno, porém manifesta-se com dor semelhante à angina. A prova de esforço frequentemente revela sinais de isquemia com artérias epicárdicas normais no exame invasivo (reserva de fluxo coronariano – que pode ser avaliada de modo invasivo e é frequentemente anormal). A dor provavelmente deve-se ao espasmo microvascular ou à percepção anormal de dor (predomínio simpático).

Miocardiopatia obstrutiva hipertrófica

- Ver seção sobre Dispneia/ICC.

Leitura sugerida

Angelini P, Trivellato M, Doris J *et al*. Myocardial bridges: a review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1983; 26:75–88.

Chetlin MD, Virami R. Myocardial infarction in the absence of coronary atherosclerotic disease. In: Virmani R, Forman MB (eds). *Nonatherosclerotic ischemic heart disease*. New York, NY: Raven Press; 1989:1–30.

DOR TORÁCICA | SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

❑ Definição

- A dor torácica é responsável por mais de 6 milhões de consultas no serviço de emergência anualmente e por 3 milhões de admissões hospitalares nos EUA. O diagnóstico diferencial da dor torácica é amplo e inclui desde condições musculoesqueléticas benignas até emergências potencialmente fatais
- A prevalência da etiologia da dor torácica varia acentuadamente de acordo com a localização da interação do paciente. As síndromes coronarianas agudas representam menos de 2% das consultas ambulatoriais por causa de dor torácica, em comparação com 15% das consultas no serviço de emergência. Na avaliação do paciente com dor torácica, é de suma importância obter uma anamnese completa e realizar um exame físico sustentado por exames complementares para estabelecer se existe a necessidade de tratamento de emergência
- A avaliação clínica inicial concentra-se nas condições potencialmente fatais: síndrome coronariana aguda, dissecção da aorta, embolia pulmonar, pneumotórax hipertensivo, tamponamento pericárdico e mediastinite (ruptura esofágica)
- A avaliação do paciente com dor torácica deve diferenciar as etiologias cardíacas das não cardíacas. A síndrome coronariana aguda (SCA) é um termo unificador para descrever a síndrome potencialmente fatal de isquemia do miocárdio, que resulta da disparidade entre o fluxo sanguíneo coronariano e a demanda de

oxigênio do miocárdio, mais frequentemente devido à aterosclerose, à vasoconstrição ou ao trombo com mionecrose superposta. As SCA manifestam-se na forma de angina instável (AI) ou infarto do miocárdio com elevação do segmento ST no ECG (IMEST) ou sem (IMSEST)

- O IMSEST e a angina instável representam dois terços dos casos de SCA
- O reconhecimento imediato da SCA em pacientes que apresentam dor torácica é importante, visto que o diagnóstico aciona a tomada de decisões quanto à triagem e ao tratamento
- É prudente ter um baixo limiar para o diagnóstico de SCA, que é estabelecido com base nas características clínicas dos sintomas iniciais, achados do ECG e mionecrose, manifestada por elevação dos biomarcadores cardíacos. Esses instrumentos diagnósticos também proporcionam uma avaliação do risco, que pode determinar o tratamento, as estratégias de manejo e a colocação
- Os pacientes com IMSEST correm risco intermediário de complicações agudas em comparação com pacientes com angina instável (mais baixo) e com IMEST (mais alto), resultando em uma taxa de mortalidade de 30 dias que se aproxima de 5%.

❑ Etiologia

- Fontes cardíacas de dor torácica:
  1. *Doença isquêmica/doença da artéria coronária* (*DAC*): síndromes coronárias agudas (IMEST, IMSEST, angina instável), angina de peito estável.
  2. *Isquêmica/não aterosclerótica:* estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica, hipertensão sistêmica grave, hipertrofia ventricular direita, regurgitação aórtica, anemia grave, espasmo coronariano, anormalidades anatômicas.
  3. *Inflamatória:* pericardite, vasculite infecciosa e autoimune.
  4. *Estados hiperadrenérgicos:* miocardiopatia por estresse, hipertensão arterial grave, feocromocitoma.
  5. *Síndromes de dor torácica:* prolapso da valva mitral, psicossomática.
- Fontes não cardíacas: GI (DRGE, ruptura esofágica, esofagite, motilidade esofágica/acalasia, dor referida – cólica biliar, apendicite), pulmonares (pneumonia, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, sarcoidose, derrame pleural, pneumotórax, pleurite, serosite), síndromes aórticas, musculoesqueléticas, psicossomáticas.

❑ Quando suspeitar de SCA?

- A consideração de probabilidade pré-teste de doença da artéria coronária (DAC) coexistente deve influenciar o diagnóstico de SCA
- A SCA tem de ser considerada um diagnóstico provisório sujeito à reavaliação
- A angina instável e o IMSEST são condições clínicas estreitamente relacionadas, que apresentam fisiopatologia semelhante, mas diferem na sua gravidade. O IMSEST caracteriza-se habitualmente por desconforto torácico isquêmico em repouso, ausência de elevação do segmento ST no ECG de 12 derivações e biomarcadores de necrose positivos
- Como a elevação dos biomarcadores cardíacos pode não ser detectável por um período de até 12 h, a angina instável e o IMSEST podem ser inicialmente indistinguíveis. Entretanto, é importante estabelecer uma distinção para o tratamento agudo precoce. Evidências crescentes sustentam que a anticoagulação agressiva precoce e a revascularização mecânica são superiores ao tratamento clínico conservador para pacientes com IMSEST
- A angina instável manifesta-se em três quadros: desconforto isquêmico em repouso (de aproximadamente 20 min de duração), desconforto de início recente em um limiar de exercício leve nas últimas 6 semanas, ou progressão de angina previamente estável para facilmente evocada com atividade física habitual ou aumento na sua gravidade (Classe III da Canadian Cardiovascular Society)
- A angina instável deve ser diferenciada da *angina de peito estável*. Embora seja semelhante nas suas características, a angina de peito estável representa desconforto torácico de curta duração desencadeado por estados de maior demanda cardíaca, que é aliviado com repouso e sem padrão em crescendo, conforme

descrito anteriormente

- Devido à falta de dados objetivos para o diagnóstico, a angina instável constitui o diagnóstico mais subjetivo entre os diagnósticos de SCA. Todavia, a anamnese/exame físico, o ECG e os biomarcadores cardíacos na apresentação podem ser utilizados para formular uma probabilidade de diagnóstico de SCA
- É mais provável que adultos mais velhos, diabéticos e mulheres apresentem outras manifestações clínicas de SCA que não dor torácica. Com efeito, os sinais/sintomas podem consistir em dispneia, diaforese, vômitos ou hipotensão
- Embora as SCA sejam mediadas pela ativação das plaquetas, o uso de ensaios de agregação plaquetária (P2Y12 etc.) e a medição das fórmulas plaquetárias imaturas não são atualmente recomendados para o diagnóstico de SCA
- Já foi constatado que os marcadores inflamatórios/mediadores de PCR, amiloide A sérico e IL-6 estratificam o risco de angina instável e IMSEST, porém não podem ser recomendados para uso rotineiro no diagnóstico clínico ou para orientar o tratamento de pacientes SCA no momento atual.

❑ Quando suspeitar de infarto do miocárdio?

- Um diagnóstico de IMSEST indica isquemia grave o suficiente para causar lesão do miocárdio, conforme evidenciado pela liberação de biomarcadores cardíacos de necrose. Embora o achado de marcadores de lesão objetivos estabeleça um diagnóstico de infarto do miocárdio menos sujeito a erro do que de angina instável, a obtenção de valores anormais precisa ser interpretada de acordo com o contexto clínico, para evitar qualquer interpretação falso-positiva
- Em virtude da sensibilidade crescente dos biomarcadores de mionecrose de geração mais nova, uma definição universal de *infarto do miocárdio* foi adotada em 2007 e especifica a necessidade de preencher um dos seguintes critérios em um contexto clínico compatível com isquemia miocárdica:
  1. Detecção de *elevação e/ou queda* dos biomarcadores cardíacos (de preferência troponina) com pelo menos um valor acima do 99º percentil do limite de referência superior (LRS), paralelas a evidências de isquemia miocárdica com pelo menos um dos seguintes achados:
     - Sintomas de isquemia
     - Alterações do ECG indicando isquemia recente (alterações do ST-T recentes ou bloqueio de ramo esquerdo, BRE)
     - Aparecimento de ondas Q patológicas no ECG
     - No exame de imagem, evidências de perda recente de miocárdio viável ou anormalidade regional recente do movimento da parede.
  2. Morte cardíaca súbita ou inesperada, frequentemente com sintomas sugestivos de isquemia do miocárdio e acompanhada de elevação presumivelmente recente do segmento ST ou BRE recente e/ou evidências de trombo fresco por angiocoronariografia e/ou na necropsia, porém com ocorrência de morte antes da obtenção de amostras de sangue ou em um momento antes do aparecimento dos biomarcadores cardíacos no sangue.
  3. Para intervenção coronariana percutânea (ICP), pacientes com nível basal normal de troponina, uma elevação acima de 3× 99º percentil do LRS é definida como infarto do miocárdio relacionado com ICP. É importante assinalar que o limiar para caracterizar o IMSEST após ICP é mais alto do que no IMSEST de apresentação espontânea (3× 99º percentil). Isso se deve ao fato de que o 99º é alcançado em até 50% dos pacientes submetidos à ICP, contudo, não apresenta o mesmo prognóstico do que para pacientes com dor torácica. De fato, apenas elevações de 5 a 8× 99º percentil de CK-MB indicam prognóstico negativo em longo prazo.
  4. No caso de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica que apresentam níveis normais de troponina, um aumento dos biomarcadores superior a 5× 99º percentil do LRS associado com ondas Q patológicas, BRE recente ou documentação angiográfica de oclusão recente de enxerto ou artéria coronária nativa, ou perda de miocárdio viável no exame de imagem foi designado como infarto do miocárdio relacionado com cirurgia de revascularização miocárdica.

5. Achados histopatológicos de infarto agudo do miocárdio.

- Uma vez preenchidos os critérios para infarto do miocárdio, foi estabelecida uma classificação clínica de infarto do miocárdio para identificar diferentes etiologias de necrose miocárdica. Cada etiologia difere nas taxas de mortalidade tanto a curto quanto a longo prazo. As classificações são as seguintes:
  1. Infarto do miocárdio do tipo 1: infarto do miocárdio espontâneo relacionado com isquemia devido a um evento coronariano primário, como erosão de placa aterosclerótica, ruptura, fissura ou dissecção acompanhada de trombo.
  2. Infarto do miocárdio do tipo 2: isquemia/necrose relacionadas com o aumento da demanda de oxigênio ou diminuição de seu suprimento, como no espasmo coronariano, na embolia, anemia, arritmia, hipertensão arterial e hipotensão.
  3. Infarto do miocárdio do tipo 3: morte cardíaca súbita que preenche os critérios arrolados anteriormente.
  4. *Infarto do miocárdio* do tipo 4: infarto do miocárdio relacionado com ICP, com subclassificação em tipo 4a ou tipo 4b.
     - Infarto do miocárdio do tipo 4a: infarto do miocárdio diretamente relacionado com o procedimento
     - Infarto do miocárdio tipo 4b: infarto do miocárdio devido à trombose do *stent*, documentada na angiografia ou necropsia
  5. Infarto do miocárdio tipo 5: relacionado com cirurgia de revascularização do miocárdio.
- Os infartos do miocárdio dos tipos 1, 3 e 4b são os que apresentam maiores taxas de mortalidade a curto e a longo prazos, e esses pacientes precisam ser submetidos à triagem e tratados agressivamente na apresentação. Em geral, o prognóstico dos infartos do miocárdio dos tipos 2, 4a e 5 é mais favorável
- A classificação dos infartos do miocárdio quase sempre se baseia por completo no contexto clínico, com confirmação por meio dos achados nos exames de imagem/necropsia, se necessário. Uma notável exceção pode ser o uso de ensaios para plaquetas realizados no local de assistência do paciente (ver Capítulo 16: Plaquetas, Teste de Avaliação Funcional. Uma *alta reatividade das plaquetas ao tratamento* em um paciente em que foi recentemente colocado um *stent* pode sugerir uma terapia antiplaquetária subótima ou uma resistência geneticamente determinada ao tratamento, aumentando acentuadamente o risco de trombose do *stent* (infarto do miocárdio o tipo 4b)
- Qualquer tipo de classificação do infarto do miocárdio pode ocorrer como IMEST ou IMSEST, dependendo da gravidade da agressão isquêmica.

❑ Diagnóstico

O diagnóstico de SCA depende da probabilidade de aterosclerose coronariana, das características da dor torácica, das anormalidades observadas no ECG e dos níveis séricos dos marcadores de lesão cardíaca. É necessária uma rápida avaliação dos pacientes com dor torácica (Figura 2.1) para iniciar um tratamento apropriado e capaz de salvar suas vidas, podendo ser necessário novo exame até que um diagnóstico final seja confirmado.

- O *exame físico* de pacientes com SCA não complicada é habitualmente normal, porém tem a meta de investigar os fatores desencadeantes (hipertensão arterial não controlada, anemia, tireotoxicose, sepse), avaliar as consequências hemodinâmicas da SCA (ICC, terceira bulha cardíaca, sopro recente de regurgitação mitral, choque), identificar as condições comórbidas que têm impacto nas decisões de tratamento (neoplasia maligna) e excluir outras etiologias para a dor torácica. Um exame inicial focado deve procurar pulsos arteriais desiguais nos membros e regurgitação aórtica (dissecção da aorta), atrito pericárdico (pericardite), pulso paradoxal (tamponamento) ou dor torácica reproduzível com palpação (musculoesquelética)

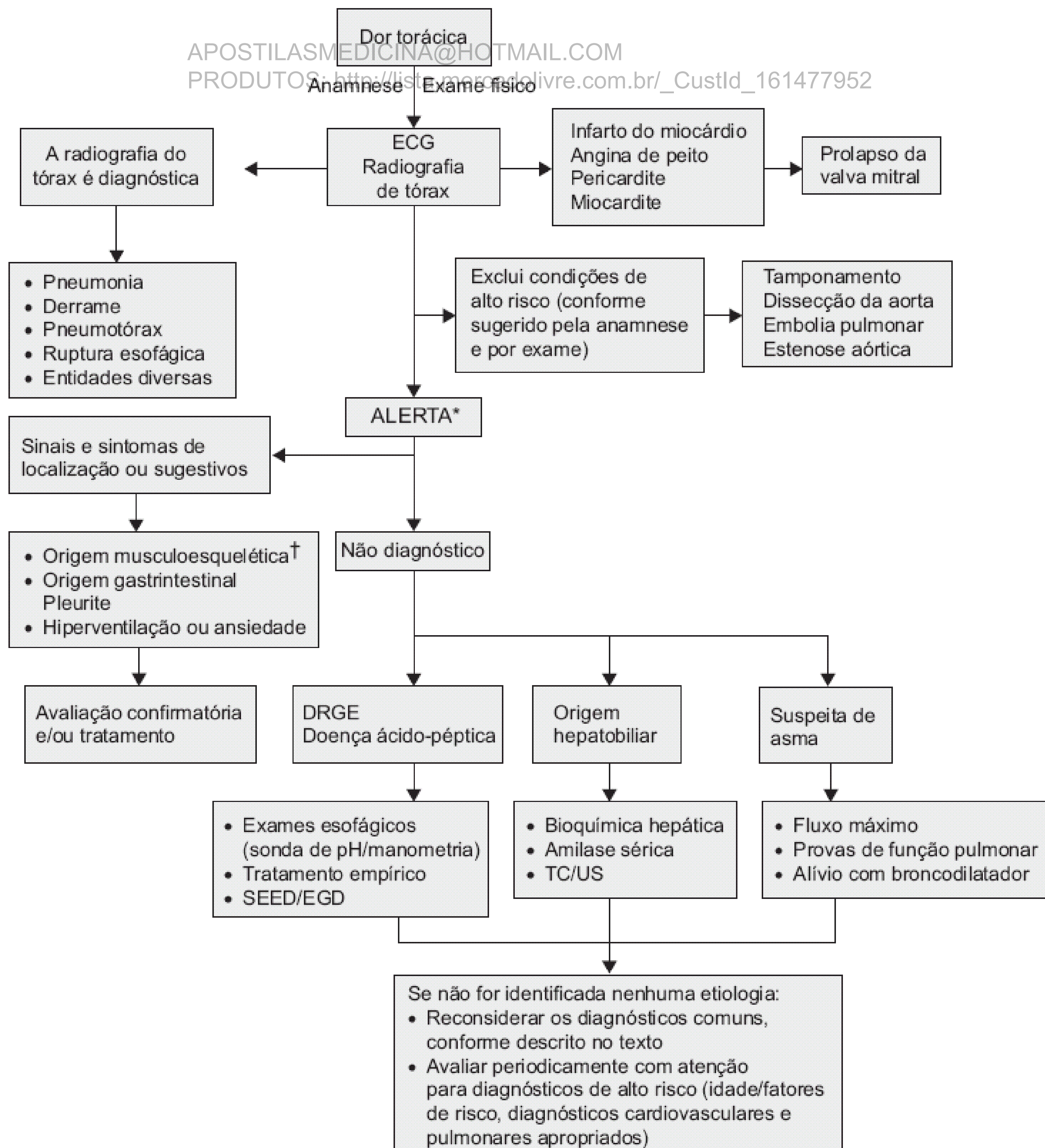


Figura 2.1 Algoritmo para o diagnóstico de dor torácica.

*Esse algoritmo tem por objetivo direcionar a investigação em pacientes com dor torácica de etiologia incerta.

†Muitos desses pacientes apresentam síndromes musculoesqueléticas que são diagnosticadas com base em uma história detalhada e exame físico. Os diagnósticos musculoesqueléticos que devem ser especificamente considerados incluem síndromes de lesão por esforço repetitivo, costocondrite, síndrome da cintura escapular e xifodinia. TC, tomografia computadorizada; ECG, eletrocardiograma;EGD, esofagogastroduodenoscopia; DRGE, doença do refluxo gastresofágico; SEED, seriografia esôfago-estômago-duodeno;US, ultrassonografia.

- O *ECG* deve ser realizado inicialmente e 10 min após o primeiro contato médico, devendo ser repetido à procura de achados isquêmicos, visto que as alterações do ECG têm implicações tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico
  - O desvio do segmento ST (depressão ou elevação) constitui o sinal mais específico de isquemia
  - As alterações da onda T são as mais sensíveis
- A elevação do segmento ST acima de 1 mm em duas derivações precordiais contíguas ou duas derivações

adjacentes dos membros, que é persistente e acompanhada de sinais/sintomas compatíveis com SCA (> 30 min), deve ser considerada para reperfusão mecânica ou farmacológica imediata, em virtude do prognóstico a curto prazo sombrio do IMEST. Essa categoria também inclui alterações ECG de ondas T hiperagudas, BRE recente ou infarto do miocárdio de parede posterior (podendo ser necessárias derivações posteriores para estabelecer o diagnóstico)

- Se for excluído IMEST (ou equivalente), deve-se avaliar se existem depressões do segmento ST e anormalidades da onda T
  - As depressões horizontais ou com inclinação descendente iguais ou superiores a 0,05 mV constituem indicadores importantes de isquemia contínua
  - As inversões da onda T ou “pseudonormalizações” podem ajudar a estabelecer o diagnóstico, sobretudo se o paciente apresentar sinais/sintomas, porém são menos sensíveis para a isquemia
- Como a SCA é extremamente dinâmica, ECG seriados (a cada 20 a 30 min) e uma reavaliação clínica precisam ser realizados se o ECG inicial não for diagnóstico, e o paciente permanece sintomático
- Deve-se efetuar um monitoramento contínuo com ECG de todos os pacientes com angina instável/IMSEST internados para vigilância de arritmias e isquemia contínua
- Os *biomarcadores cardíacos*, juntamente ao ECG, continuam sendo a base para o diagnóstico de infarto do miocárdio. As troponinas T e I cardíacas constituem os marcadores preferidos, tendo em vista a especificidade miocárdica. A CK-MB é o segundo biomarcador preferido, sendo liberado mais rapidamente do que a troponina na isquemia, embora não tenha a especificidade tecidual absoluta da troponina (ver Capítulo 16, Limitações da Troponina)
- A maioria dos pacientes com IMSEST apresenta uma elevação da troponina nas primeiras 4 a 6 h após o início dos sintomas. Os biomarcadores inicialmente negativos devem ser reavaliados nas 8 a 12 h após o aparecimento dos sintomas
- Novos ensaios de troponina de “alta sensibilidade” aumentam a sensibilidade, com perda associada da especificidade, sobretudo em pacientes de baixo risco; esses ensaios precisam ser interpretados dentro do contexto clínico
- Todavia, mesmo na ausência de SCA como etiologia, uma elevação da troponina > 99º percentil prenuncia um prognóstico mais sombrio, em comparação com pacientes que não apresentam elevação
- O *exame de imagem* cardíaco é ressaltado na definição de infarto do miocárdio agudo e pode ajudar nos casos clinicamente indeterminados. Em virtude de sua ampla disponibilidade e mobilidade, a ecocardiografia é frequentemente usada para diferenciar a isquemia miocárdica das etiologias não isquêmicas de dor torácica. As anormalidades regionais no movimento da parede podem contribuir para diferenciar a isquemia da perimiocardite, valvopatia cardíaca, miocardiopatia, embolia pulmonar ou dissecção aórtica ascendente. A espessura da parede (ou a ausência disso) pode ajudar a determinar se o infarto do miocárdio é agudo ou subagudo/velho. Embora a RM também seja validada para essas finalidades, sua disponibilidade, seu custo e tempo de realização fazem com que seja menos eficiente para a avaliação da dor torácica aguda.

❑ Exames laboratoriais e exames complementares

Embora o diagnóstico de infarto do miocárdio dependa, em parte, de exames laboratoriais, os biomarcadores cardíacos e exames de imagem suplementares também podem ser utilizados para a estratificação do risco e o fornecimento de um cuidado efetivo em termos de custos, baseado no risco do paciente.

- O diagnóstico de IMEST é estabelecido pela história clínica, pelos achados no ECG e, se necessário, por exames de imagem cardíacos. Não deve depender dos resultados dos ensaios de biomarcadores cardíacos, devido à eficácia demorada da terapia de reperfusão nessa população de alto risco. As provas de função renal e o hemograma realizados sem demora para avaliação da anemia e contagens basais de plaquetas são recomendados em pacientes que apresentam IMEST. Deve-se considerar uma história de uso de cocaína/triagem toxicológica.

Até 25% das admissões hospitalares devem-se a sintomas compatíveis com a SCA; entretanto, até 85% desses

pacientes não apresentam SCA como diagnóstico final. Os biomarcadores seriados com prova de esforço podem ajudar a identificar os pacientes de baixo risco e de risco intermediário que podem receber alta com segurança para continuar a sua avaliação cardiovascular de modo ambulatorial. Com base na anamnese, exame físico, ECG e exames laboratoriais, pode-se efetuar uma avaliação dos riscos. A ocorrência de sinais/sintomas isquêmicos, hipotensão, alterações do ECG dinâmicas e insuficiência cardíaca ou a idade avançada indica SCA de alto risco, e esses pacientes são internados com o diagnóstico de IMSEST (biomarcadores positivos) ou angina instável de alto risco (marcadores negativos).

- A distinção entre IMSEST e a angina instável é determinada pela existência ou não de biomarcadores de necrose detectáveis. A troponina é amplamente aceita como "padrão-ouro" para mionecrose cardíaca e aparece no soro nas primeiras 4 h após o início da isquemia, alcançando seu nível máximo em 8 a 12 h. Nos pacientes com biomarcadores negativos nas primeiras 6 h após o aparecimento dos sintomas torácicos, deve-se obter um segundo conjunto de exames 8 a 12 h depois do início dos sintomas
- Uma vez concluídas as avaliações de dois biomarcadores (dentro de 8 a 24 h após o aparecimento dos sintomas), pode-se decidir quanto à admissão do paciente (biomarcadores positivos) ou realização de teste provocativo não invasivo (biomarcadores normais sem manifestações clínicas de alto risco) (Figura 2.2).

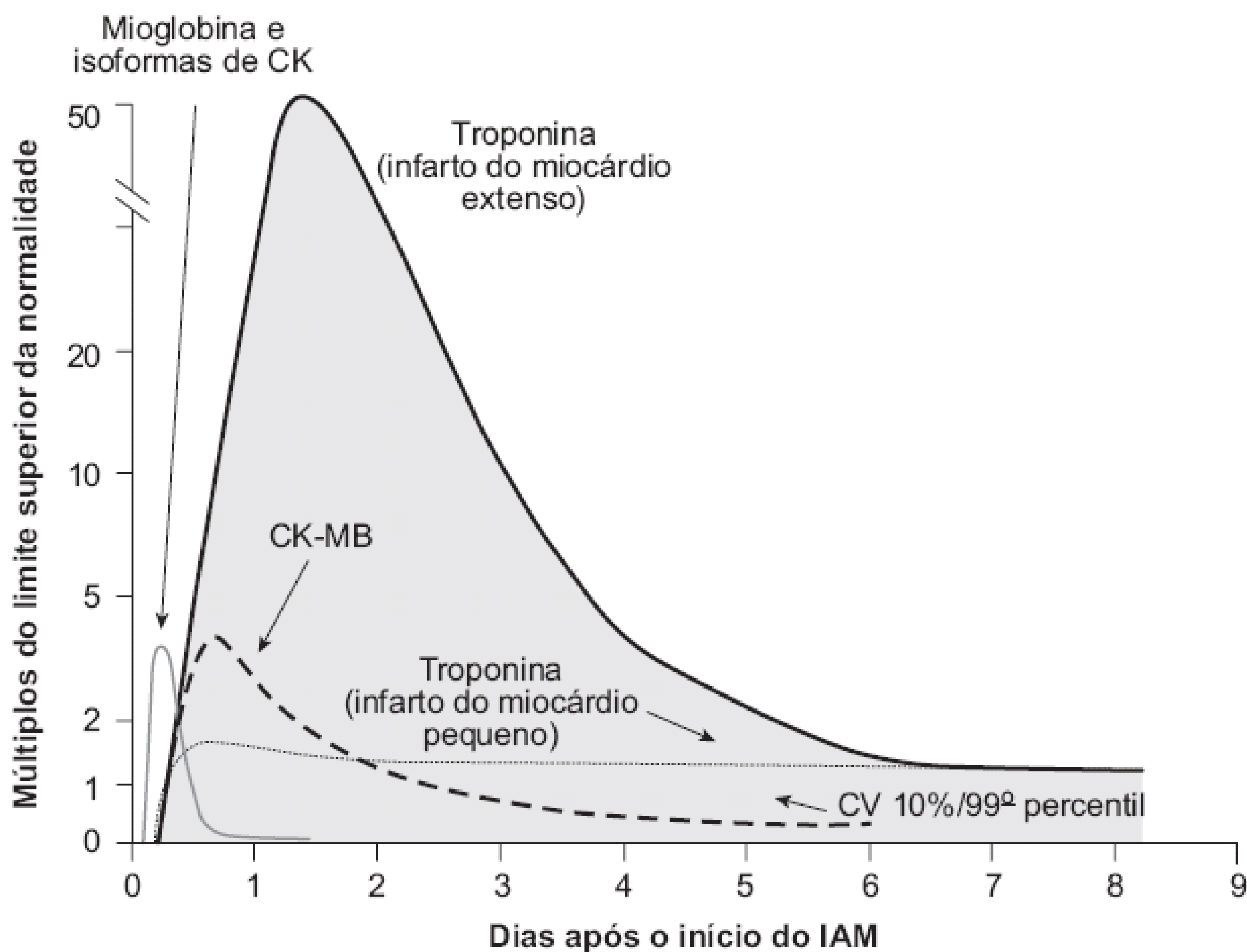


Figura 2.2 Gráfico da expressão temporal dos biomarcadores cardíacos. (Anderson JL, Adams CD, Antman EM *et al*. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee Revise the 2002 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academy Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(7):e1-e157.) CV = coeficiente de variação.

- Existem diversas *estratégias abreviadas de biomarcadores* (< 6 h) a fim de que pacientes de baixo risco possam potencialmente receber alta e ir para casa mais cedo do que a prática atual. Em razão da cinética de

liberação superior, a CK-MB foi inicialmente usada nesses protocolos. A CK-MB deixou de ser utilizada em virtude da maior sensibilidade da troponina para o infarto do miocárdio. Os protocolos à base de troponina incorporam ensaios realizados a intervalos de 2 h, combinados com uma avaliação de modelo de risco (escore TIMI) ou modalidades de imagem (TC). Embora essas estratégias mostrem-se promissoras, devido ao uso de exames no local de assistência do paciente, elas exigem pontos de corte de limiares da troponina individualizados e específicos de cada instituição, visto que o teste realizado no local de assistência tem menor sensibilidade do que os ensaios de troponina feitos em laboratórios centrais (que são de realização mais lenta)

- O valor da troponina de sensibilidade muito alta para avaliação rápida (ainda não aprovada nos EUA) demonstra ser promissor, por causa da sensibilidade superior e da detecção mais precoce (hs-TnT com sensibilidade de 100% para infarto do miocárdio nas primeiras 4 a 6 h após o início dos sintomas ou 0 a 2 h após a chegada do paciente no pronto-socorro)
- A avaliação da reatividade plaquetária nesse momento não pode ser recomendada para o diagnóstico de SCA.

Na ausência de biomarcadores positivos, os pacientes de baixo risco (< 70 anos de idade, ausência de dor em repouso, dor de < 2 semanas sem episódios prolongados, ECG normal, ausência prévia de DAC ou diabetes melito) podem receber alta, sendo as avaliações adicionais realizadas de modo ambulatorial. Deve-se marcar uma consulta dentro de 72 h após a avaliação. Os pacientes de risco intermediário sem manifestações de alto risco necessitam de triagem hospitalar com exames de imagem não invasivos provocativos. A sensibilidade e a especificidade da prova de esforço podem ser combinadas com o risco pré-exame para fornecer um prognóstico da cardiopatia coronariana.

- A *prova de esforço em esteira* deve ser considerada em primeiro lugar, particularmente para grupos de baixo risco; apresenta baixa sensibilidade, valor preditivo e incapacidade de identificar e quantificar áreas isquêmicas, em comparação com as modalidades de imagem; é incapaz de interpretar o ECG, ritmo ventricular, hipertrofia ventricular esquerda e anormalidades de condução. O escore prognóstico de Duke do teste ergométrico estabelece o risco de morte por DAC; combinado com exames de imagem (SPECT, RM ou ecocardiografia), obtém-se uma melhora de sensibilidade e especificidade em mulheres e pacientes com ECG basais com resultados não esclare-cedores
- A vantagem da ecocardiografia em relação à SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) consiste na ausência de exposição à radiação; todavia, apresenta maior incidência de resultados falso-negativos com frequências cardíacas submáximas. A SPECT tem maior valor preditivo positivo-negativo em comparação com a prova de esforço em esteira isoladamente
- A *RM cardíaca* tem excelente resolução espacial sem uso de radiação; à semelhança da SPECT, pode avaliar a viabilidade do miocárdio (diferentemente da SPECT, pode diferenciar a pericardite). A RM de esforço pode ser realizada com dobutamina ou adenosina; é difícil a obtenção de imagens quando os pacientes apresentam ritmos cardíacos irregulares e/ou implantes metálicos. Ainda não foi publicado nenhum estudo comparativo de grande porte
- *Ângio-TC* (64 cortes) dispõe de excelente valor preditivo negativo (> 90%) e valor preditivo positivo discretamente diminuído (80%). É de rápida aquisição, porém exige frequências cardíacas mais baixas para análise das imagens, com tendência a superestimar a gravidade da doença; fornece informações apenas anatômicas, e não funcionais (ou seja, não revela a lesão responsável). No momento atual, não existe nenhum consenso para uso da TC para "exclusão tríplice" – DAC, dissecção aórtica e EP na avaliação rápida da dor torácica.

Leitura sugerida

Anderson JL, Adams CD, Antman EM *et al*. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:e1–e157.

Body R, Carley S, McDowell G *et al*. Rapid exclusion of acute myocardial in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:1332–1339.

McCaig L, Burt C. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2003 Emergency Department Summary. In: Advance Data from Vital and Health Statistics. Atlanta, GA: *Centers for Disease Control and Prevention*, 2005.

Than M, Cullen L, Aldous S *et al*. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain syndromes using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:2091–2098.

Thygesen K, Alpert JS, White HD; on behalf of the Joint ESCIACCFI AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Cardiol*. 2007; 50:2173–2195.

PERICARDITE (AGUDA) E DERRAME PERICÁRDICO

❑ Definição

- O pericárdio é um saco de parede dupla que envolve o coração. O pericárdio visceral interno é normalmente separado do pericárdio parietal fibroso externo por um pequeno volume (15 a 50 ml) de líquido, um ultrafiltrado de plasma. A inflamação do pericárdio resulta em pericardite, com ou sem derrame pericárdico associado
- As causas comuns de inflamação pericárdica incluem infecção, uremia, traumatismo, neoplasia maligna, hipersensibilidade e doenças autoimunes. As infecções virais (por vírus Coxsackie e vírus ECHO) são, sem dúvida, as mais comuns e, em geral, autolimitadas
- O tamponamento cardíaco tem mais tendência a manifestar-se como dispneia em sua forma leve, enquanto o desconforto precordial adicional e a hipotensão/choque tem mais probabilidade de ocorrer no tamponamento grave
- Quando se manifesta como dor torácica, a miocardite é frequentemente causada por pericardite concomitante. O comprometimento isolado do miocárdio ocorre mais frequentemente na forma de dispneia e miocardiopatia dilatada (ver seção sobre Dispneia), embora pacientes mais jovens tenham mais tendência a ter essa apresentação.

❑ Quando suspeitar?

- Qualquer vítima de traumatismo recente em estado de choque e pacientes pós-infarto do miocárdio, ou com condições comórbidas predispostos a derrame pericárdico (neoplasia, doença inflamatória crônica) ou que apresentem dor torácica após um pródromo viral
- Os sinais e sintomas típicos de pericardite aguda incluem dor torácica (frequentemente pleurítica, ocorrendo agravamento na inspiração e em decúbito dorsal), atrito pericárdico (patognomônico), alterações do ECG (p. ex., elevação do segmento ST, depressão de PR) e derrame pericárdico
- Nem todos os pacientes apresentam todas essas manifestações; a existência ou não de derrame pericárdico não descarta o diagnóstico.

❑ Achados diagnósticos e laboratoriais

- *Ecocardiografia*: trata-se da técnica de imagem de maior utilidade para a avaliação de pericardite aguda, sendo de importância crítica para pacientes com suspeita de tamponamento. Pequenos derrames pericárdicos, indetectáveis nos exames de rotina, podem ser detectados, confirmando o diagnóstico de doença pericárdica. Tipicamente, é necessário um derrame de mais de 1 cm para a realização com segurança da pericardiocentese. As medidas de velocidade de fluxo com Doppler do fluxo mitral e tricúspide podem ajudar no diagnóstico de tamponamento. Todavia, trata-se, em última análise, de um diagnóstico clínico baseado no declínio inspiratório da pressão arterial sistólica ultrapassando 10 mmHg (pulso paradoxal), que também pode ocorrer na DPOC e na embolia pulmonar. A ausência de colapso de qualquer câmara na ecocardiografia tem alto valor preditivo negativo para o tamponamento (92%), embora o valor preditivo positivo seja baixo (58%). As anormalidades do retorno venoso no coração direito (reversão diastólica expiratória) são mais preditivas, porém não podem ser obtidas em um terço dos pacientes
- *Eletrocardiografia*: as anormalidades do ECG podem sustentar o diagnóstico ou sugerir diagnósticos

alternativos, como infarto do miocárdio ou anormalidades de repolarização precoce. Existem várias características diferenciais importantes dos ECG na pericardite em relação a pacientes com IMEST. Observa-se uma concavidade para cima das elevações do segmento ST (em comparação com a concavidade para baixo nos casos isquêmicos), que raramente ultrapassa 5 mm com a depressão do segmento PR (não em VR), a qual não existe nas anormalidades de repolarização. As inversões da onda T podem persistir na pericardite tuberculosa, urêmica ou neoplásica. A ocorrência de alternância elétrica sugere grande derrame pericárdico

- *Radiografia de tórax*: geralmente está normal, mas pode revelar anormalidades específicas, tais como silhueta cardíaca aumentada quando há derrame pericárdico (coração em garrafa de água), derrame pleural ou evidências da etiologia subjacente (TB, doença fúngica, pneumonia, neoplasia)
- A *TC e a RM de tórax* detectam derrames com alta sensibilidade e especificidade e são capazes de fornecer informações úteis relativas à realização de pericardiocentese (hematócrito do derrame, loculações, espessamento pericárdico). Com frequência, devido à preocupação de tamponamento, a ecocardiografia constitui a modalidade de imagem preferida para pacientes clinicamente debilitados, em virtude de sua mobilidade
- *Intradermorreação de Mantoux ou ensaio de liberação de gamainterferona*: a avaliação para excluir a possibilidade de TB é recomendada para todos os pacientes. Outros exames complementares para TB, como culturas de BAAR, devem ser realizados em pacientes de alto risco, com base nos fatores epidemiológicos e clínicos
- *Culturas*: hemoculturas e culturas de outras amostras potencialmente infectadas têm de ser obtidas de pacientes com febre significativa, sinais de sepse ou infecção local ou sistêmica
- *Histologia*: a pericardiocentese (e, em determinadas ocasiões, a biopsia pericárdica) deve ser realizada em pacientes com tamponamento clinicamente significativo ou derrames persistentes. A pericardiocentese é recomendada para pacientes com suspeita de doença pericárdica piogênica, tuberculosa ou maligna. Como a maioria dos casos de pericardite é de etiologia viral, o rendimento diagnóstico da pericardiocentese de rotina é baixo (7%)
- Os exames recomendados para o líquido pericárdico incluem os seguintes:
  - Exame histopatológico e citológico de amostras de tecido e líquido
  - Coloração e cultura para bactérias e micobactérias
  - Concentração de triglicerídeos no líquido quiloso
  - Adenosina desaminase e PCR para *Mycobacterium tuberculosis*, se houver suspeita de pericardite tuberculosa
  - Outros exames complementares específicos, como culturas fúngicas ou PCR, são realizados com base na suspeita clínica
  - Principais exames: hemograma completo, eletrólitos, provas de função renal e de função tireóidea e concentração plasmática de troponina. Recomenda-se a obtenção dos títulos de ANA, anticorpo anti-DNA de duplo filamento (ssDNA) e complemento sérico quando existe a suspeita de etiologia autoimune. Nota: os níveis de proteína, glicose e LDH e as contagens de eritrócitos e leucócitos não conseguem diferenciar os derrames exsudativos dos transudativos e, habitualmente, não contribuem para o estabelecimento do diagnóstico
  - Sorologia: deve-se considerar a infecção por HIV. A doença pericárdica é relativamente comum em pacientes infectados pelo HIV. Além disso, a infecção pelo HIV predispõe os pacientes a infecções por micobactérias. A prova sorológica viral, incluindo sorologia, tem baixo rendimento diagnóstico e não é rotineiramente recomendada.

Leitura sugerida

Ben-Horin S, Bank I, Shinfeld A *et al.* Diagnostic value of the biochemical composition of pericardial effusions in patients undergoing pericardiocentesis. *Am J Cardiol*. 2007; 99:1294–1297.

Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JI *et al*. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23:324–349.

Lange RA, Hillis D. Acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2004; 351:2195–2202.

Levy PY, Cory R, Berger P *et al*. Etiologic diagnosis of 204 pericardial effusions. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82:385–391.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

❑ Definição

- A púrpura de Henoch-Schönlein é uma vasculite sistêmica por hipersensibilidade autolimitada dos pequenos vasos. Acomete a pele e, em graus variáveis, as articulações, o rim e o sistema digestório. O comprometimento dos pequenos vasos e renal é causado pelo depósito de IgA.

❑ Quando suspeitar?

- Essa condição é observada mais comumente em crianças (90% dos casos), mas também pode acometer adultos
- Nos adultos, é comum a ocorrência de doença renal. O quadro renal pode variar, com anormalidades urinárias mínimas durante anos. Os pacientes podem apresentar púrpura palpável sem trombocitopenia ou coagulopatia e dor abdominal aguda ou púrpura e sintomas articulares.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico é estabelecido clinicamente; não há achados laboratoriais patognomônicos.

- Histologia: a biopsia renal ou cutânea confirma o diagnóstico; revela glomerulonefrite (GN) necrosante segmentar e focal, que se torna mais difusa e crescêntica com o depósito de IgA e C3
- Exame de urina: achado de hemácias, cilindros e proteína discreta em 25 a 50% dos pacientes. O quadro renal varia desde anormalidades urinárias mínimas durante vários anos até doença renal em estágio terminal (DRET) dentro de alguns meses. Hematúria macroscópica e proteinúria são raras
- Hematologia: o coagulograma está normal
- Principais exames: os níveis de ureia e de creatinina podem estar aumentados.

Leitura sugerida

Trapani S, Micheli A, Grisolla F *et al*. Henoch Schönlein Purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 35:143–153.

SÍNDROME DE ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDIO

Ver Capítulo 6, Distúrbios Hematológicos.

SÍNDROME DE KAWASAKI (SÍNDROME LINFONODOMUCOCUTÂNEA)

❑ Definição

- A síndrome de Kawasaki é uma variante da poliarterite infantil de etiologia desconhecida, com alta incidência de complicações das artérias coronárias.

❑ Achados laboratoriais

- Histologia: o diagnóstico é confirmado pelo exame histológico da artéria coronária (igual ao da poliarterite nodosa)
- Hematologia: anemia (aproximadamente 50% dos pacientes). Ocorre leucocitose (20.000 a 30.000/μl) com

desvio para a esquerda durante a primeira semana; em seguida, observa-se o aparecimento de linfocitose, que alcança seu máximo no final da segunda semana e constitui a característica essencial dessa doença. Aumento da VHS

- Achados no LCS: aumento das células mononucleares, com níveis normais de proteína e glicose
- Exame de urina: aumento da contagem de células mononucleares; exame com fita reagente negativo
- Achados do líquido articular: contagem aumentada de leucócitos (predominantemente PMN) em pacientes com artrite
- Principais exames: alterações laboratoriais devido ao IAM. Os reagentes de fase aguda estão aumentados (p. ex., PCR, α-1-antitripsina); habitualmente, ocorre normalização depois de 6 a 8 semanas.

SÍNDROME DE TAKAYASU (ARTERITE)

❑ Definição

- A síndrome de Takayasu refere-se à arterite granulomatosa da aorta. A arterite temporal e a doença reumática também podem estar associadas à aortite
- Observa-se maior incidência em mulheres asiáticas jovens até a meia-idade. Ocorre comprometimento das artérias coronárias em 15 a 25% dos casos. O comprometimento verifica-se habitualmente em segmentos, e raramente é difuso
- A idade média de início é de 24 anos, e deve-se considerar o diagnóstico em indivíduos com < 40 anos de idade com infarto agudo do miocárdio
- O diagnóstico é estabelecido por estreitamento ou oclusão arteriográficos característicos ou pelo exame histológico. Os exames laboratoriais não são úteis para estabelecer o diagnóstico nem para orientar o tratamento.

❑ Achados laboratoriais

Os achados estão relacionados com o comprometimento dos vasos coronários ou renais.

- Hematologia: observa-se elevação da VHS em aproximadamente 75% dos casos durante a doença ativa; entretanto, são obtidos valores normais em apenas 50% dos casos durante a remissão. A contagem dos leucócitos está geralmente normal
- Principais exames: os níveis séricos de proteínas estão anormais, com aumento das gamaglobulinas (principalmente compostas de IgM). As pacientes apresentam um nível elevado contínuo de estrogênios totais urinários (em lugar da elevação habitual durante a fase lútea após uma baixa excreção durante a fase folicular).

TROMBOANGIITE OBLITERANTE (DOENÇA DE BUERGER)

- A tromboangiite obliterante é muito rara e consiste em inflamação vascular e oclusão das artérias e veias de médio e pequeno calibre dos membros; está relacionada com o tabagismo e ocorre principalmente em homens. A histologia revela lesões inflamatórias e proliferativas características. O comprometimento das artérias coronárias é incomum. Os exames laboratoriais estão habitualmente normais.

TROMBOFLEBITE, SÉPTICA

❑ Definição

- A tromboflebite refere-se à inflamação vascular consequente a um coágulo sanguíneo.

❑ Achados laboratoriais

Os achados devem-se à septicemia associada, complicações (p. ex., infarto pulmonar séptico) e doença subjacente.

- Hematologia: contagem elevada dos leucócitos (frequentemente > 20.000/μl), com acentuado desvio para a esquerda e alterações tóxicas nos neutrófilos. Pode-se verificar coagulação intravascular disseminada (CID)
- Principais exames: azotemia
- Cultura: hemocultura positiva (*Staphylococcus aureus* é o microrganismo mais frequente; outros microrganismos incluem *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterococos e *Candida*).

VASCULITE

❑ Definição

- A vasculite descreve um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por migração dos leucócitos na parede dos vasos, resultando em lesão dos vasos sanguíneos que leva à isquemia e necrose teciduais
- A vasculite coronariana epicárdica é relativamente rara, porém pode comportar risco de vida. As artérias coronárias são acometidas por meio de extensão direta ou disseminação hematogênica
- As manifestações cardíacas raramente são predominantes na vasculite e têm apenas probabilidade de ocorrer em consequência do comprometimento de outros órgãos ou tratamento dos efeitos colaterais desse processo sistêmico
- A insuficiência cardíaca devido ao comprometimento miocárdico direto, miocardiopatia isquêmica ou comprometimento valvar na vasculite é mais comum do que uma apresentação semelhante à SCA
- O tamanho e o formato das artérias e veias são afetados, devido a um processo primário ou secundariamente a uma patologia subjacente.

❑ Classificação

Etiologia

- Primária: poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes, vasculite por hipersensibilidade (ver Capítulo 9, Doenças Autoimunes)
- Secundária
  - Infecções: bactérias (p. ex., septicemia causada por gonococos ou *Staphylococcus*), micobactérias, vírus (p. ex., CMV, hepatite B), *Rickettsia* (p. ex., febre maculosa das Montanhas Rochosas), espiroquetas (p. ex., sífilis, doença de Lyme)
  - Associada à neoplasia maligna (p. ex., mieloma múltiplo, linfomas)
  - Doenças do tecido conjuntivo (p. ex., AR, LES, síndrome de Sjögren)
  - Doenças que podem simular a vasculite (p. ex., intoxicação por ergotamina, embolização de colesterol, mixoma atrial).

Tamanho do vaso acometido (vasculite não infecciosa)

- Vaso de grande calibre: dissecção da aorta (aneurisma dissecante), arterite de Takayasu, arterite de células gigantes (temporal)
- Vasos de calibre médio: poliarterite nodosa (ou de calibre pequeno), doença de Kawasaki, vasculite do SNC granulomatosa primária
- Vasos de pequeno calibre: vasculite associada à ANCA (granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, induzida por fármacos, poliangiite microscópica), vasculite tipo imunocomplexos (púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, vasculite reumatoide [ou de calibre médio], LES, síndrome de Sjögren, síndrome de Goodpasture, síndrome de Behçet, doença do soro induzida por fármacos), vasculite paraneoplásica (linfoproliferativa, mieloproliferativa, carcinoma), doença intestinal inflamatória
- Vaso de qualquer calibre (pseudovasculite): síndrome do anticorpo antifosfolipídio, êmbolos (p. ex., mixomas, êmbolos de colesterol, endocardite bacteriana ou não bacteriana), substâncias (p. ex.,

anfetaminas).

❑ Quando suspeitar?

- Os pacientes podem apresentar fadiga, fraqueza, febre, mialgia, artralgia, cefaleia, dor abdominal, hipertensão, epistaxe, púrpura palpável e/ou mononeurite
- Exame de imagem das artérias coronárias (angiografia, RM, TC) que revele um sinal em "colar de pérolas" de aneurismas coronarianos proximais sequenciais, sugerindo um processo vasculítico primário ou secundário. Deve-se obter uma história reumática focada em todos os pacientes com esse achado angiográfico.

❑ Achados laboratoriais

O padrão de referência para o diagnóstico da maioria das vasculites baseia-se nos achados patológicos em uma biopsia do tecido acometido.

- Hematologia: a VHS está elevada em 90% dos casos, alcançando frequentemente valores muito altos; a PCR correlaciona-se ainda melhor com a atividade da doença do que a VHS. Em 30 a 40% dos pacientes, ocorrem anemia normocrômica de doença crônica, trombocitose e leucocitose discreta; a eosinofilia pode ser observada, porém não constitui uma característica. A leucopenia ou a trombocitopenia só são verificadas durante a terapia citotóxica
- Exame de urina: hematúria, proteinúria e azotemia
- Principais exames: os níveis séricos de globulinas (IgG e IgA) estão elevados em ≤ 50% dos casos. Há a possibilidade de os níveis séricos de C3 e C4 do complemento estarem aumentados. Pode-se encontrar fator reumatoide (FR) em baixos títulos e ANA positivo na vasculite secundária a distúrbios do tecido conjuntivo. A determinação do ANCA fornece uma informação valiosa e é altamente específica para o diagnóstico de vasculite de vasos de pequeno calibre, particularmente granulomatose de Wegener
- Exames de imagem: arteriografia, RM e ultrassonografia
- Considerações:
  - O c-ANCA (antiproteinase 3; padrão citoplasmático difuso grosseiro) é altamente específico (> 90%) para a granulomatose de Wegener ativa. A sensibilidade é > 90% na fase de vasculite sistêmica, de aproximadamente 65% na doença predominantemente granulomatosa das vias respiratórias e de cerca de 30% durante a remissãocompleta
  - Os títulos de ELISA não se correlacionam com a atividade da doença; um título elevado pode persistir por anos durante a remissão. O c-ANCA também é detectado em certas ocasiões em outras vasculites (poliarterite nodosa, poliangiite microscópica [p. ex., pulmão, GN pauci-imune e em crescente idiopática], vasculite de Churg-Strauss)
  - O p-ANCA (direcionado contra várias proteínas [p. ex., mieloperoxidase, elastase, lisozima; padrão perinuclear]) ocorre apenas com fixação em álcool, e não formol. A obtenção de um resultado positivo deve ser confirmada pelo ELISA. O teste tem pouca especificidade e sensibilidade de 20 a 60% em várias doenças autoimunes (poliangiite microscópica, vasculite de Churg-Strauss, LES, doença intestinal inflamatória, síndrome de Goodpasture, síndrome de Sjögren, GN idiopática, infecção crônica). Todavia, a vasculite pulmonar de pequenos vasos está fortemente associada a anticorpos antimieloperoxidase
  - Tanto o p-ANCA quanto o c-ANCA podem ser encontrados na poliarterite não imunomediada e em outras vasculites
  - Um padrão atípico (sem c-ANCA ou p-ANCA; antígenos-alvo desconhecidos) tem pouca especificidade e sensibilidade desconhecida em várias condições (p. ex., infecção pelo HIV, endocardite, FC, síndrome de Felty, doença de Kawasaki, colite ulcerativa, doença de Crohn).

VASCULITE INFECCIOSA (SECUNDÁRIA)

❑ **Definição**

- Vários microrganismos podem causar vasculite de vasos de qualquer calibre por meio de disseminação hematogênica ou extensão direta de estruturas cardíacas envolvidas (pericárdio, valvas)
- As infecções mais importantes das artérias coronárias consistem em sífilis, tuberculose e arterite sifilítica.

❑ **Quando suspeitar?**

- A arterite coronariana tuberculosa ocorre principalmente em pacientes com tuberculose pericárdica ou miocárdica preexistente
- A arterite sifilítica pode acometer os primeiros 3 a 4 mm das artérias coronárias esquerda e direita, com arterite obliterativa
- Quando ocorre angiite infecciosa não viral, ela quase sempre é acompanhada de miocardite com abscessos e pericardite.

❑ **Achados laboratoriais**

- Os exames de sangue básicos, as culturas e a análise por PCR devem ser determinados pelos indícios sistêmicos do processo infeccioso subjacente.

DOR TORÁCICA | ETIOLOGIA NÃO CARDÍACA

DOR TORÁCICA | MUSCULOESQUELÉTICA

As condições cardiovasculares e pulmonares potencialmente fatais são inicialmente consideradas na avaliação de todo paciente com dor torácica; entretanto, existem várias síndromes da parede torácica isoladas e condições sistêmicas que podem manifestar-se como dor torácica.

❑ **Quando suspeitar?**

- Pacientes cuja dor torácica é persistente, de várias horas a dias de duração e aguda e localizada
- Dor exacerbada pelo movimento
- Indivíduos sem etiologia cardiovascular ou pulmonar bem definida dos sintomas
- Síndromes da parede torácica isoladas: costocondrite (ausência de edema, hipersensibilidade pontual), síndrome de Tietze (adultos jovens com edema na segunda ou na terceira costela), esternal (a palpação provoca irradiação bilateral da dor), xifoidalgia, subluxação esternoclavicular (habitualmente do lado dominante, frequentemente observada em mulheres de meia-idade), fraturas e síndrome da parede torácica devido à hérnia de disco
- Síndromes de dor torácica sistêmica: fibromialgia, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática e doença/crise falciforme.

❑ **Exames laboratoriais e de imagem**

- A abordagem diagnóstica precisa, em primeiro lugar, excluir as etiologias cardíaca, pulmonar e abdominal por meio de exame ou testes específicos. Nos pacientes idosos, devem-se obter um ECG, hemograma completo, exame de urina e radiografia de tórax, em virtude da maior probabilidade de apresentação atípica de SCA e processos infecciosos
- Deve-se excluir a possibilidade de um processo reumático sistêmico. A VHS é um teste inespecífico para condições inflamatórias. A rigidez nas costas deve ser investigada por meio de radiografias lombares e determinação do antígeno HLA-B27 para pesquisa de espondiloartropatias.

❑ **Psicogênica/psicossomática**

Vários grandes registros identificaram que até um terço dos pacientes que procuram os serviços de emergência com dor torácica tem algum transtorno psiquiátrico. O transtorno do pânico é um diagnóstico particularmente comum, embora se deva proceder a uma avaliação clínica e laboratorial apropriada à procura de doença orgânica antes que os

sintomas sejam atribuídos a transtornos psiquiátricos. A hiperventilação pode causar alterações do segmento ST e da onda T no ECG e resultar em dor torácica não anginosa. Além disso, elevações da frequência cardíaca e da pressão arterial podem desencadear isquemia verdadeira em indivíduos com aterosclerose coronariana preexistente.

Leitura sugerida

Evans DW, Lum LC. Hyperventilation: an important cause of pseudoangina. *Lancet*. 1977; 1:155.

Wuslin LR, Yingling K. Psychiatric aspects of chest pain in the emergency department. *Med Clin North Am*. 1991; 75:1175.

SÍNDROMES AÓRTICAS AGUDAS

❑ Definição

- As síndromes aórticas agudas abrangem as entidades relacionadas de dissecção da aorta, hematoma aórtico intramural e úlcera de aorta penetrante. Como essas patologias são potencialmente fatais, é preciso ter uma alta suspeita clínica para assegurar um diagnóstico e tratamento imediatos
- O modelo de classificação de Stanford é o mais empregado e baseia-se na localização anatômica. O tipo A refere-se ao comprometimento da parte ascendente da aorta, enquanto o tipo B consiste em dissecção que não acomete a parte ascendente da aorta
- O hematoma intramural responde por 13% das síndromes aórticas agudas
- A ruptura da aorta é rara na ausência de traumatismo, porém pode ser observada mais comumente em dissecções do tipo A.

❑ Quando suspeitar?

- A dissecção da aorta ocorre na população geral, em 16,3 e 9,1 para cada 100.000 homens e mulheres, respectivamente, com idade média de 63 anos
- Uma apresentação clássica de "dor torácica aórtica" é de início abrupto, descrita como aguda ou dilacerante e pode irradiar-se para o tórax, a mandíbula, o dorso ou o abdome, dependendo da área da aorta acometida. Os sinais clínicos de prognóstico sombrio consistem em síncope (má perfusão cerebral), derrame cardíaco e tamponamento, dor abdominal e paraplegia (comprometimento da perfusão da medula espinal)
- Mais comum em homens com mais de 60 anos de idade que apresentam hipertensão arterial, tabagismo e aterosclerose como fatores de risco
- Outros fatores de risco adquiridos incluem gravidez, uso de cocaína/anfetamina e artrite inflamatória (arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, Behchet's, policondrite recidivante, LES, aortite *não* induzida por sífilis
- Em populações mais jovens com síndromes aórticas, deve-se suspeitar de uma contribuição genética passível de enfraquecer a camada medial da aorta ("degeneração medial cística" ou perda das fibras de elastina). Os distúrbios genéticos incluem valva aórtica bicúspide (defeito genético mais comum, síndrome de Marfan (1:5.000 da população geral), síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (autossômica dominante, porém metade dos casos não é herdada), artéria subclávia direita aberrante, coarctação da aorta, síndrome de Noonan e síndrome de Turner.

❑ Diagnóstico

- Exame físico: com frequência, os pacientes estão agudamente enfermos e apresentam hipertensão arterial. Tipicamente, a dissecção da aorta está associada a sinais físicos de sopro de regurgitação aórtica (de duração curta e de tonalidade grave), perda de um pulso periférico (habitualmente femoral) ou diferença nas pressões arteriais dos membros superiores. Além disso, deve-se investigar se existem sinais de tamponamento cardíaco (pulso paradoxal e pressão venosa jugular elevada)
- Exames de imagem:

- ECG: frequentemente anormal, porém não diagnóstico. O achado de ondas Q ou elevação do segmento ST (< 4%) sugere dissecção do tipo A envolvendo o óstio da artéria coronária (mais provavelmente artéria coronária direita). Evitar o uso de trombolíticos
- Radiografia de tórax: anormal na maioria dos casos (> 85%), com alargamento do mediastino e angulação da borda aórtica
- Ecocardiografia transesofágica: sensibilidade de 99% e especificidade de 88%. O Doppler pode ser utilizado para discriminar o lúmen verdadeiro do falso. Não possibilita diferenciar o arco completo ou a parte abdominal da aorta, no entanto, fornece informações detalhadas sobre a valva aórtica e o comprometimento pericárdico
- TC: a angiotomografia de 64 cortes tem uma acurácia de quase 100%. A rápida aquisição e a sua disponibilidade no pronto-socorro fazem da angiotomografia o exame de imagem de primeira escolha para suspeita de síndromes aórticas. Exige ecocardiografia para informação cardíaca detalhada
- RM: a resolução espacial superior melhora a acurácia para hematoma intramurais e úlceras aórticas. Também fornece informações cardíacas (10% dos hematomas evoluem para a dissecção, uma profundidade de úlcera > 1 cm e > 2 cm de diâmetro indica prognóstico mais sombrio. O manejo de úlceras pequenas pode ser conservador, com exames seriados de imagem).

Achados laboratoriais

- O dímero D (subproduto da degradação da fibrina) tem uma sensibilidade de 99% para a detecção de dissecção, porém é inespecífico. Ocorre elevação apenas após a dissecção; por esse motivo, não tem nenhuma utilidade como preditor
- Os testes de assinatura do mRNA relacionados com aneurisma mostram-se promissores para detecção e monitoramento, contudo, ainda não estão disponíveis para uso clínico
- Recomenda-se a obtenção imediata de TC de 64 cortes com dímero D em qualquer paciente com suspeita de dissecção da aorta
- Se for identificada aortite nos exames de imagem, deve-se efetuar uma avaliação sorológica para arterite de células gigantes, HLA-B27, sífilis e tuberculose (aortite infecciosa).

Leitura sugerida

Baverman AC. Acute aortic dissection: clinician update. *Circulation*. 2010; 122:184–188.

Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA *et al*. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:e27–e129.

Wang YY, Barbacioru CC, Shiffman D *et al*. Gene expression signature in peripheral blood detects thoracic aortic aneurysm. *PLoS One*. 2007; 2:e1050.



HIPERLIPIDEMIA

Definição

- A hiperlipidemia refere-se à elevação dos lipídios (colesterol, ésteres de colesterol, fosfolipídios e triglicerídios) na corrente sanguínea. A hiperlipidemia é um fator de risco para doença da artéria coronária (DAC) e promove o desenvolvimento de aterosclerose. Os lipídios são transportados na forma de lipoproteínas no organismo; existem cinco tipos principais: quilomícrons, VLDL, lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), LDL e HDL. A parte proteica da lipoproteína é designada como apolipoproteína; existem seis classes principais de apolipoproteínas (A, B, C, D, E e H) e numerosas subclasses (A I, A II, A IV, A V, B 48, B 200, C I, C II, C III e C IV)
- O diagnóstico de hiperlipidemia primária é estabelecido após avaliação e exclusão das causas secundárias ou tentativa de tratar ou eliminar a causa subjacente. As causas secundárias de dislipidemia e alterações associadas dos lipídios incluem algumas doenças subjacentes, falência de órgãos ou algumas substâncias. Não é raro haver alguma sobreposição, sendo a dislipidemia atribuída a causas tanto primárias quanto secundárias Tabela 2.1).

- Historicamente, as dislipidemias primárias, como as dislipidemias familiares, foram classificadas de acordo com a sua atividade eletroforética. As dislipidemias primárias estão associadas à produção excessiva e/ou remoção reduzida das lipoproteínas. Uma apresentação potencialmente mais útil das lipidemias primárias consiste em classificá-las de acordo com a anormalidade lipídica principal (Tabela 2.2).

❑ Quando suspeitar?

- Tipicamente, não há sinais/sintomas associados à hiperlipidemia, que tende a ser descoberta durante um exame de rotina ou avaliação para doença cardiovascular aterosclerótica. A detecção de distúrbios do colesterol e de outros fatores de risco para doença da artéria coronária é feita principalmente por meio de achados de casos clínicos. Em determinadas ocasiões, os sinais/sintomas consistem em xantomas ao redor dos olhos, tendão do calcâneo e tendões extensores das mãos, sobretudo nas formas familiares do distúrbio

Tabela 2.1 Doenças que podem causar dislipidemia e alterações associadas dos lipídios.

Causas	Alterações
Diabetes melito	TG↑, HDL-C↓
Hipotireoidismo	LDL-C↑
Acromegalia	TG↑
Anorexia nervosa	LDL-C↑
Lipodistrofia	TG↑, HDL-C↓
Distúrbios de armazenamento do glicogênio	TG↑
Síndrome nefrótica	Hiperlipidemia mista (predomínio de LDL-CT↑)
Insuficiência renal crônica	TG↑
Doença hepática obstrutiva	LDL-C↑, lipoproteína X↑
Etilismo	TG↑
Excesso de imunoglobulinas: paraproteinemia	Hiperlipidemia mista
Medicamentos	
Antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos (seletivos)	HDL-C↓, TG↑
Diuréticos tiazídicos	LDL-C↑, TG↑ ou nenhuma alteração
Glicocorticoides	LDL-C↑ ou nenhuma alteração, TG↑ ou nenhuma alteração, HDL-C↑
Ciclosporina	LDL-C↑, TG↑
Interferonas	TG↑
Medicamentos antivirais (inibidores da protease do HIV)	TG↑, LDL-C↑, HDL-C↓
Estrogênios exógenos	TG↑, HDL-C↑, LDL-C↓
Derivados do ácido retinoico	LDL-C↑, TG↑, HDL-C↓

HDL-C, colesterol-lipoproteína de alta densidade; LDL-C, colesterol-lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídios; ↑, níveis elevados; ↓, níveis diminuídos.

Tabela 2.2 Classificação das dislipidemias familiares de acordo com a anormalidade lipídica predominante e a etiologia.

Elevação dos níveis de colesterol	Elevação dos níveis de triglicerídios	Elevação dos níveis de colesterol e triglicerídios	Queda dos níveis de HDL	Elevação dos níveis de HDL

Hipercolesterolemia familiar	Hipertrigliceridemia familiar	Hiperlipidemia combinada familiar	Hipoalfalipoproteinemia familiar de defeito genético desconhecido	Hiperalfalipoproteinemia familiar de etiologia desconhecida
Hipercolesterolemia poligênica	Deficiência de lipoproteína lipase	Disbetalipoproteinemia familiar	Deficiência de apoproteína AI	Deficiência de CETP
Deficiência familiar de apoproteína B100	Deficiência de apoproteína CII		Deficiência de LCAT	Hiperexpressão de apoproteína A1
Hiperlipidemia combinada familiar			Doença do olho de peixe	
Doença de Tangier				

CETP, proteína transportadora de ésteres de colesterol; HDL, lipoproteína de alta densidade; LCAT, lecitina-colesterol aciltransferase.

- Os indivíduos com níveis mais elevados de lipídios podem desenvolver lipemia retiniana (aspecto esbranquiçado da retina), arco senil (coloração esbranquiçada da parte periférica da córnea) ou pancreatite.

❑ Achados laboratoriais

- Principais exames: o perfil lipídico padrão – colesterol total (CT), LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídios (TG) – deve ser obtido pelo menos uma vez a cada 5 anos em adultos a partir dos 20 anos de idade
  - Indivíduos de baixo risco: não há necessidade de exames adicionais se o nível de HDL-colesterol for ≥ 40 mg/dl e o CT for < 200 mg/dl
  - Indivíduos de alto risco: recomenda-se a determinação das lipoproteínas como orientação para o manejo clínico. São necessárias medições mais frequentes para indivíduos com múltiplos fatores de risco ou para aqueles com 0 a 1 fator de risco se o nível de LDL estiver apenas discretamente abaixo da meta
- Apolipoproteína (LpA): elevada quando existe hipercolesterolemia ou hipoalfalipoproteinemia concomitante – pode ajudar na avaliação do risco para doença da artéria coronária
- Eletroforese das lipoproteínas: revela um padrão anormal específico em < 2% dos norte-americanos; a sua realização pode estar indicada se o nível sérico de TG > 300 mg/dl, em casos nos quais a amostra de soro em jejum esteja lipêmica ou seja constatada hiperglicemia significativa, comprometimento da tolerância à glicose ou glicosúria. São obtidos níveis séricos aumentados de ácido úrico > 8,5 mg/dl e/ou uma forte história familiar de doença da artéria coronária prematura
- Exames moleculares: a pesquisa farmacogenômica demonstrou uma predisposição genética de indivíduos a desenvolver doença cardíaca
- Considerações:
  - Se a triagem dos lipídios for normal, devem-se realizar exames adicionais levando em consideração a determinação da Lp(a) e das apolipoproteínas B e A-I. Um perfil dos lipídios séricos padrão consiste em colesterol total, TG e HDL-colesterol
  - É necessário medir os níveis séricos de CT, colesterol HDL e TG depois de um jejum de 12 a 13 h para reduzir ao mínimo a influência da hiperlipidemia pós-prandial (o colesterol total e o HDL-colesterol podem ser determinados em indivíduos em jejum ou sem jejum, visto que a diferença é clinicamente insignificante). Obtém-se a média dos resultados de dois ou três exames; se aparecer uma diferença igual ou superior a 30 mg/dl, os exames são repetidos a intervalos de 1 a 8 semanas, e calcula-se a média dos resultados de três exames
- A determinação dos níveis de colesterol total é utilizada para achado de caso inicial e classificação e monitoramento da terapia dietética. Os valores do colesterol específicos da idade ou do sexo não são utilizados como níveis para decisão

- Os valores devem ser considerados em associação aos fatores de risco clínico (p. ex., idade, sexo, obesidade, tabagismo, hipertensão arterial e história familiar).

METABOLISMO DOS LIPÍDIOS, DISTÚRBIOS DO

ABETALIPOPROTEINEMIA (SÍNDROME DE BASSEN-KORNZWEIG)

❑ Definição

- A abetalipoproteinemia é um distúrbio autossômico recessivo raro, em que o fígado e o intestino não são capazes de secretar apo B
- A sua ocorrência deve ser excluída em crianças com disabsorção de gordura, esteatorreia, retardo do crescimento, sinais/sintomas neurológicos, retinopatia pigmentada e/ou acantocitose.

❑ Achados laboratoriais

- Hematologia
  - São observados eritrócitos anormais (acantócitos) na amostra de sangue periférico (ASP); os acantócitos, que são característicos, podem constituir 50 a 90% dos eritrócitos. A diminuição do tempo de sobrevida dos eritrócitos pode variar desde anemia hemolítica grave até anemia compensada leve. Observa-se um padrão anormal dos fosfolipídios eritrocitários
  - A VHS está acentuadamente diminuída (p. ex., 1 mm/hora)
- Principais exames
  - Acentuada redução dos níveis séricos de TG (< 30 mg/dl), com pequeno aumento após a ingestão de gordura e de CT (20 a 50 mg/dl). Não há quilomícrons, LDL-C, VLDL, apo B-48 nem apo B-100; o nível de HDL-C pode estar mais baixo do que nos indivíduos normais
  - Baixos níveis séricos de caroteno
  - Uma variante é a abetalipoproteinemia normotrigliceridêmica, em que o paciente pode secretar apo B-48, mas não apo B-100, resultando em valores pós-prandiais de TG normais, porém com hipocolesterolemia acentuada; associada a retardo mental e à deficiência de vitamina E
  - Pode-se observar uma diminuição dos níveis séricos de β-lipoproteína e colesterol. Os lipídios plasmáticos estão normais nos indivíduos heterozigotos
  - Baixos níveis séricos de vitaminas lipossolúveis (A, K e E)
- Histologia: a biopsia do intestino delgado revela vacuolização lipídica característica, embora esse achado não seja patognomônico (ocasionalmente observado na doença celíaca, no espru tropical e na anemia nutricional juvenil e megaloblástica).

ATEROSCLEROSE

❑ Definição

- A aterosclerose refere-se à condição em que o ateroma (placa) constitui a lesão característica encontrada na íntima das artérias de calibre médio e grande calibre como resposta inflamatória à lesão. As placas contêm lipídios, células musculares lisas, tecido conjuntivo, células inflamatórias e outros constituintes extracelulares
- A aterosclerose é responsável por quase todos os casos de coronariopatia
- A estabilidade da placa é variável, e ela pode sofrer ruptura, provocando trombose *in situ* ou embolização, que resultam em eventos isquêmicos agudos potenciais.

❑ Quando suspeitar?

- A aterogênese ocorre ao longo dos anos e é inicialmente assintomática até haver manifestação clínica de isquemia. A manifestação clínica depende do leito circulatório específico acometido. Os indícios consistem em infarto do miocárdio e angina, claudicação intermitente e gangrena, acidente vascular encefálico, isquemia mesentérica ou estenose da artéria renal, aneurismas e dissecção arterial
- Os fatores de risco para a aterosclerose incluem idade, sexo, tabagismo, DM, disfunção endotelial, dislipidemia, hipertensão arterial e história familiar
- Os modelos de avaliação de risco e as diretrizes derivadas desses fatores de risco possibilitam relacionar a intensidade do manejo com o grau de risco cardiovascular. Isso é de importância crítica, tendo em vista a prevalência do fator de risco estabelecido na população geral e o custo substancial associado ao escalonamento do tratamento clínico. O modelo de risco mais bem estabelecido ainda é o Escore de Risco de Framingham, que serve de base para as diretrizes de tratamento para prevenção (ver http://www.framinghamheartstudy.org/risk/hdrcoronary.html)
- As ferramentas para avaliação de risco adjuvantes, como a proteína C reativa, outros biomarcadores inflamatórios circulantes e exames de imagem para aterosclerose subclínica (TC, espessura da camada íntima-média da artéria carótida ou EIMC), emergiram nessa última década e foram cautelosamente incluídos para avaliação dos riscos em adultos assintomáticos (nível de evidência B: nenhum ensaio clínico randomizado baseado no tratamento)
- Atualmente, recomenda-se a PCR (junto à TC e à EIMC) (Classe IIa) para indivíduos assintomáticos de risco moderado, nos quais se considera a terapia hipolipêmica baseando-se apenas no risco aterosclerótico (ou seja, LDL-C < 130 mg/dl sem medicação)
- Os indivíduos com evidências de doença arterial periférica, doença de artérias carótidas sintomática e de artérias carótidas assintomática > 50%, além de diabetes melito e/ou aneurisma da aorta abdominal são considerados como apresentando um equivalente de risco de cardiopatia coronariana, o que justifica terapia preventiva agressiva semelhante àquela da aterosclerose coronariana estabelecida. Nesses pacientes, é necessária uma avaliação subsequente dos lipídios para titulação da terapia. Não se legitima a realização de exame adjuvante para o diagnóstico de aterosclerose coronariana (PCR/exame de imagem).

❑ Achados laboratoriais

- Principais exames. Os níveis de Lp(a) e homocisteína estão aumentados
- Elevação da PCR (se o primeiro resultado for > 3,0 mg/l, recomenda-se repetir o exame dentro de pelo menos 2 semanas, quando o paciente encontra-se em um estado metabolicamente estável, sem infecção nem doença aguda). Valores persistentes e superiores a 3,0 mg/l definem uma categoria de alto risco. O escore de risco de Reynolds incorpora a PCR na avaliação inicial de risco (http://www.reynoldsriskscore.org). De modo global, a força modesta de inclusão da PCR nos pontos para avaliação de risco fornece um argumento contra um papel etiológico na aterosclerose
- Os escores de cálcio das artérias coronárias superiores a 100 AU (unidades Agatston) ou 75º percentil são considerados de alto risco para eventos coronarianos, assim como qualquer placa na artéria carótida ou EIM superior a 75º percentil.

Leitura sugerida

Faxon DP, Fuster V, Libby P *et al*. Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004; 109:2617–2625.

Greenland P, Alpert JS, Beller GA *et al*. 2010 ACCF/AHA guidelines for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:e50–e103.

Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010; 121:1768–1777.

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR (TIPO III)

❑ Definição

- A disbetalipoproteinemia familiar ocorre em 1 em cada 5.000 a 10.000 indivíduos
- A aterosclerose é mais comum nas artérias periféricas do que nas artérias coronárias. Os pacientes apresentam xantomas tuberosos e tendíneos e estrias xantomatosas palmares e plantares.

❑ Achados laboratoriais

- O diagnóstico é estabelecido por uma combinação de ultracentrifugação e focalização isoelétrica, que revela um padrão anormal de apoproteína E
- A anormalidade da apoproteína E com excesso de lipoproteína normal (mobilidade beta – VLDL); TC > 300 mg/dl e CT > 400 mg/dl devem sugerir esse diagnóstico
- Razão entre colesterol VLDL e TG = 0,3 (razão normal = 0,2).

❑ Hipertrigliceridemia familiar (tipo IV)

- A hipertrigliceridemia familiar é um distúrbio autossômico dominante que acomete 1% da população geral e 5% dos sobreviventes de infarto agudo do miocárdio com < 60 anos de idade. A sua diferenciação da hiperlipidemia combinada familiar é obtida apenas por meio de triagem familiar extensa
- Ocorre elevação dos níveis de TG (habitualmente 200 a 500 mg/dl) e de VLDL, com valores normais de LDL-C e níveis diminuídos de HDL-C.

DISLIPIDEMIA ATEROGÊNICA

- TG > 150 mg/dl, HDL-C < 40 mg/dl nos homens e < 50 mg/dl nas mulheres, com partículas de LDL densas e pequenas
- Anormalidades na fibrinólise e coagulação
- Exclusão de outras causas de dislipidemia (p. ex., colestase, hipotireoidismo, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica).

DOENÇA DE TANGIER

❑ Definição

- A doença de Tangier é um distúrbio autossômico recessivo raro, causado por mutações no cromossomo 9q31, que provocam um defeito no metabolismo da apo A, no qual ocorre acentuada redução (forma heterozigota) ou ausência (homozigótica) de HDL
- Os depósitos de ésteres de colesterol nas células reticuloendoteliais ocasionam aumento do fígado, do baço e dos linfonodos, tonsilas alaranjadas e aumentadas, e pequenas manchas castanho-alaranjadas na mucosa retal. Os pacientes podem apresentar DAC prematura, opacificação discreta da córnea e neuropatia do tipo homozigótico.

❑ Achados laboratoriais

- Os níveis plasmáticos de apo A-I e apo A-II estão extremamente baixos
- Nos homozigotos, geralmente, os níveis de HDL-C estão < 10 mg/dl e de apo A-I, < 5 mg/dl
- Nos heterozigotos, os níveis de HDL-C e de apo A-I estão aproximadamente 50% dos valores normais. Os níveis séricos de CT (< 100 mg/dl), LDL-C e fosfolipídios encontram-se diminuídos; TG = 100 a 250 mg/dl. A pré-β-lipoproteína está ausente.

HIPERALFALIPOPROTEINEMIA (EXCESSO DE HDL-COLESTEROL)

- Esse distúrbio é herdado como caráter autossômico dominante simples em famílias com longevidade, ou pode ser causado por alcoolismo, exposição extensa a pesticidas de hidrocarboneto clorado ou suplementos de estrogênios exógenos
- Ocorre em 1 em 20 adultos com níveis discretamente aumentados de colesterol total (240 a 300 mg/dl) em consequência do HDL-C aumentado (> 70 mg/dl). O nível de LDL-C não está elevado, e os TG apresentam-se normais.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (TIPO II)

Definição

- A hipercolesterolemia familiar é herdada como distúrbio autossômico dominante. Os pacientes homozigóticos são muito raros (1 por milhão)
- As manifestações clínicas são consequentes à elevação dos níveis de colesterol total (xantomas, arco corneano, DAC causando morte habitualmente antes dos 30 anos de idade). Os pacientes heterozigotos apresentam DAC prematura; com frequência, são encontrados xantomas tendíneos e arco corneano.

Achados laboratoriais

- Indivíduos homozigotos
- Nível de colesterol total muito elevado (600 a 1.000 mg/dl), com aumento correspondente das LDL
- O diagnóstico neonatal exige o achado de níveis elevados de LDL-C no sangue do cordão umbilical; o CT sérico não é confiável. Devido à acentuada variação nos níveis séricos de CT durante o primeiro ano de vida, o diagnóstico deve ser adiado até 1 ano de idade. O diagnóstico pré-natal de feto homozigoto pode ser estabelecido pela estimativa dos sítios de ligação em fibroblastos cultivados a partir do líquido amniótico; essa estimativa é útil quando ambos os pais são heterozigotos
- Indivíduos heterozigotos
- Níveis séricos elevados de CT (300 a 500 mg/dl) e LDL (2 a 3 vezes os valores normais), com alterações semelhantes em um dos genitores ou em parente de primeiro grau. Os níveis séricos de TG e VLDL estão normais em 90% desses casos e discretamente aumentados em 10%
- A frequência gênica é de 1 em 500 na população geral, porém de 5% nos sobreviventes de infarto agudo do miocárdio com < 60 anos de idade. O nível plasmático de TG está normal no tipo II-A, porém aumentado no tipo II-B. Esta não é a causa mais comum do fenótipo II-A
- Os receptores de LDL nos fibroblastos ou em células mononucleares do sangue são de < 25% nos homozigotos e 50% dos níveis normais.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÊNICA (TIPO IIA)

Definição

- A hipercolesterolemia poligênica só pode ser diagnosticada após a exclusão das causas secundárias de hipercolesterolemia e do caráter autossômico dominante
- Ocorre DAC prematura mais tarde durante a vida, em comparação com a hiperlipidemia combinada familiar. Os xantomas são raros.

Achados laboratoriais

- Elevação persistente do CT (> 240 mg/dl) e aumento dos níveis de LDL na ausência de hipercolesterolemia familiar ou hipercolesterolemia combinada familiar

- Na doença tipo IIB, tanto as LDL quanto as VLDL estão aumentadas.

HIPERLIPIDEMIA COMBINADA FAMILIAR (TIPOS IB, IV, V)

Definição

- Verifica-se hiperlipidemia combinada familiar em 0,5% da população geral e em 15% dos sobreviventes de infarto agudo do miocárdio com < 60 anos de idade. A DAC prematura ocorre mais tarde durante a vida (depois dos 30 anos), em comparação com a hipocolesterolemia familiar
- Os xantomas são raros. Com frequência, os pacientes apresentam sobrepeso.

Achados laboratoriais

- Pode-se observar qualquer combinação de aumento de LDL-C e das VLDL e quilomícrons; o HDL-C frequentemente está baixo
- Diferentes familiares podem apresentar níveis séricos elevados de CT ou de TG ou ambos.

HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE (TIPO I) (SÍNDROME DE HIPERQUILOMICRONEMIA FAMILIAR)

Definição

- A hipertrigliceridemia é um distúrbio autossômico recessivo raro, causado pela deficiência de lipoproteína lipase (LPL) ou apo C-II ou por um inibidor circulante da LPL
- Observa-se uma acentuada heterogeneidade nos defeitos moleculares envolvidos.

Achados laboratoriais

- Principais exames: alterações em consequência da esteatose hepática (níveis séricos aumentados de transaminase)
- Nível muito alto e persistente de TG (> 1.000 mg/dl), com acentuada elevação das VLDL e dos quilomícrons
- A deficiência de apo C-II é demonstrada por focalização isoelétrica ou eletroforese em gel bidimensional do plasma.

HIPOBETALIPOPROTEINEMIA

Definição

- A hipobetalipoproteinemia é um distúrbio autossômico dominante, com aumento da longevidade e menor incidência de aterosclerose
- Pelo menos um dos progenitores apresenta diminuição da β-lipoproteína.

Achados laboratoriais

- Observa-se uma acentuada redução do LDL-C e da razão entre LDL-C e HDL-C
- Os pacientes homozigotos apresentam níveis séricos diminuídos de CT (< 50 mg/dl) e de TG e níveis indetectáveis ou traços de quilomícrons, VLDL e LDL
- Os heterozigotos são assintomáticos, e apresentam níveis séricos de CT, LDL-C e apo B de 50% dos valores normais (em concordância com o distúrbio codominante); também podem ser causados por má absorção de gordura, infecção, anemia, necrose hepática, hipertireoidismo, infarto agudo do miocárdio, traumatismo agudo.

LECITINA-COLESTEROL ACILTRANSFERASE, DEFICIÊNCIA DE (FAMILIAR)

❑ Definição

- A deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase é um distúrbio autossômico recessivo muito raro de adultos
- Essa deficiência está associada a DAC prematura, opacidades da córnea e glomeruloesclerose.

❑ Achados laboratoriais

- Os níveis séricos de colesterol total estão normais, porém os ésteres de colesterol encontram-se virtualmente ausentes. O colesterol livre do plasma está extremamente elevado. Os níveis de HDL são baixos
- Anemia normocrômica com grandes eritrócitos que frequentemente consistem em células-alvo
- Proteinúria

❑ Lipidemia com alto nível de HDL-C

- O nível elevado de HDL-C constitui um distúrbio autossômico recessivo raro, causando defeitos no gene da proteína de transferência de ésteres de colesterol
- Pode ser decorrente de um estilo de vida ativo, fármacos ou substâncias (p. ex., estrogênios, álcool, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, griseofulvina).

❑ Lipidemia com baixo nível de HDL-C

- Hipoalfalipoproteinemia familiar (distúrbio autossômico dominante com HDL-C)
- Pode ser em virtude de uma deficiência de A-I ou apo C-III, abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia (< 30 mg/dl nas mulheres e < 40 mg/dl nos homens) ou fármacos (isotretinoína, esteroides anabólicos).

Leitura sugerida

Hachem S, Mooradian A. Familial dyslipidaemias: an overview of genetics, pathophysiology and management. *Drugs*. 2006; 66(15):1949–1969.

LIPASE ÁCIDA, DEFICIÊNCIA DE

❑ Definição

- A deficiência de lipase ácida caracteriza-se pela incapacidade de hidrolisar TG e ésteres de colesterol lisossômicos.

❑ Achados laboratoriais

- Diminuição da lipase ácida nos linfócitos ou fibroblastos
- Níveis séricos aumentados de TG, LDL-C e ésteres de colesterol.

SÍNDROME METABÓLICA

- A síndrome metabólica é um distúrbio com fatores de risco inter-relacionados de origem metabólica, dos quais os principais consistem em resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão, conferindo um elevado risco cardiovascular
  - ▼ A definição mais comum de síndrome metabólica consiste em obesidade abdominal (circunferência da cintura > 88 cm nas mulheres e > 102 cm nos homens), pressão arterial elevada (PAS > 130 mmHg, PAD > 85 mmHg ou em uso de medicamento anti-hipertensivo), baixo nível de HDL-C (< 40 mg/dl nos homens, < 50 mg/dl nas mulheres), níveis elevados de triglicerídeos em jejum de > 150 mg/dl ou

níveis sem jejum de > 400 mg/dl e comprometimento da glicose em jejum de 100 mg/dl ou mais

- Com base em dados de 1999 a 2002, a prevalência é de 33,7% nos homens e de 35,4% nas mulheres
- A síndrome metabólica pode contribuir com até 12 a 17% de todos os casos de doença cardiovascular
- Recomenda-se a determinação direta de LDL-C para o diagnóstico de síndrome metabólica
- Na atualidade, a PCR não faz parte da definição de síndrome metabólica, porém parece contribuir para o risco preditivo de eventos coronarianos e pode ter impacto nas decisões de tratamento. Níveis aumentados de fibrinogênio, inibidor do ativador de plasminogênio-1 e outros fatores da coagulação são observados em pacientes com síndrome metabólica, porém não são necessários para o estabelecimento do diagnóstico.



HIPERTENSÃO ARTERIAL

Definição

- A pesquisa nacional realizada pelos NHANES, de 2005 a 2008, estima que 30% dos adultos nos EUA apresentam hipertensão arterial, e a maioria dos casos (> 90%) consiste em hipertensão essencial ou primária
- Um indivíduo recebe o diagnóstico de hipertensão arterial com base na média de duas ou mais aferições da pressão arterial, após uma avaliação inicial (Tabela 2.3)

Tabela 2.3 Classificação da pressão arterial sugerida pelo Joint National Committee.

Classificação	Pressão Sistólica (mmHg)		Pressão Diastólica (mmHg)
Normal	< 120	E	< 80
Pré-hipertensão	120 a 139	Ou	80 a 89
Hipertensão arterial de estágio 1	140 a 159	Ou	90 a 99
Hipertensão arterial de estágio 2	≥ 160	Ou	≥ 100

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206.

- Utilizando o monitoramento ambulatorial da pressão arterial, um paciente é hipertenso quando a PA média durante 24 h é superior a 135/85 mmHg, quando a PA diurna é > 140/90 mmHg, ou a noturna, > 125/75 mmHg
- A *hipertensão arterial secundária* refere-se à PA elevada causada por um distúrbio identificável e passível de cura
- A *crise hipertensiva* representa uma urgência e emergência hipertensiva. A urgência hipertensiva é definida como PAD > 120 mmHg com lesão dos órgãos-alvo. A emergência hipertensiva refere-se a uma lesão aguda dos órgãos-alvo ou a seu agravamento associada a uma PA elevada, independentemente do nível. O termo *hipertensão maligna* é reservado para descrever a emergência hipertensiva com papiledema e hemorragia retiniana
- Um aumento de 20 mmHg da PAS ou de 10 mmHg da PA diastólica em indivíduos de meia-idade e idosos está associado a um aumento de duas vezes na taxa de mortalidade por DCV em toda a faixa de PA. Essa relação exibe uma forte correlação e é contínua.

Quando suspeitar?

- A hipertensão essencial leve a moderada é habitualmente assintomática. O exame físico e a anamnese devem concentrar-se na necessidade de investigação da hipertensão secundária (incluindo o grau de dificuldade de obter um controle aceitável da PA) e na existência e gravidade da lesão dos órgãos-alvo
- Os fatores de risco para a hipertensão essencial comum consistem em história familiar (aumento de 2× no

risco), ascendência africana, obesidade, consumo excessivo de álcool ou sal, falta de atividade física, dislipidemia e traços da personalidade de depressão, urgência/impaciência com o tempo

- Deve-se considerar a possibilidade de hipertensão arterial secundária nos casos de hipertensão arterial grave ou resistente (PA elevada apesar do tratamento com três medicamentos de diferentes classes, incluindo diurético), elevação aguda da PA previamente estável, pacientes com < 30 anos de idade sem ascendência africana e sem história familiar, hipertensão maligna ou achados de dados de triagem
- Se houver suspeita de hipertensão arterial secundária, diversas condições precisam ser consideradas, incluindo doença renal primária, doença vascular renal, apneia do sono, coarctação da aorta (crianças pequenas), feocromocitoma, aldosteronismo primário, uso de contraceptivos orais e doença da tireoide e das paratireoides
- A hipertensão maligna está associada a sintomas neurológicos em consequência de sangramento intracerebral ou subaracnóideo (cefaleia, náuseas, vômitos, sonolência, confusão, convulsões, coma) e/ou de distúrbios visuais (hemorragias retinianas e exsudatos ou papiledema).

Achados laboratoriais

- Na maioria dos pacientes com suspeita de hipertensão arterial primária (essencial), deve-se efetuar uma avaliação limitada, devido ao baixo rendimento diagnóstico e à alta probabilidade de resultados falso-positivos
- *Principais exames laboratoriais*: hematócrito, exame de urina, bioquímica de rotina do sangue, TFG, perfil lipídico e ECG (avaliação de HVE). Pode-se considerar a determinação da microalbumina na urina ou a realização de ecocardiografia
- Considerações:
  - Quando a hipertensão arterial está associada a níveis diminuídos de potássio, é preciso excluir a possibilidade de uso de medicamentos anti-hipertensivos, síndrome de Cushing, aldosteronismo primário (bem como hipernatremia discreta) e administração de diuréticos. Deve-se considerar a determinação da razão entre aldosterona e renina no plasma (que também está elevada na obesidade)
  - Observa-se um aumento do cálcio no hiperparatireoidismo. A reatividade vascular e a regulação da pressão arterial diurna-noturna desempenham uma função na resposta hipertensiva
- Achados laboratoriais devido à administração de alguns agentes anti-hipertensivos:
  - Diuréticos orais (p. ex., benzotiadiazinas): hiperuricemia, hipopotassemia ou hiperglicemia, ou agravamento do DM preexistente; com menos frequência, depressão da medula óssea, agravamento da insuficiência renal ou hepática, hepatite colestática ou pancreatite tóxica
  - Hidralazina: a síndrome pode não ser distinguível do LES. Anticorpo antinuclear (ANA) é encontrado em ≤ 50% dos pacientes assintomáticos
  - Metildopa: ≤ 20% dos pacientes podem apresentar teste de Coombs direto positivo, porém relativamente poucos têm anemia hemolítica. Quando o fármaco é interrompido, o teste de Coombs pode permanecer positivo por vários meses; todavia, a anemia, em geral, desaparece prontamente. As provas de função hepática anormais indicam lesão hepatocelular sem icterícia. Em determinadas ocasiões, os testes para fator reumatoide (FR) e LES podem ser positivos
  - Inibidores da monoamina oxidase (p. ex., cloridrato de pargilina): ampla gama de reações tóxicas, das quais as mais graves consistem em discrasias sanguíneas e necrose hepatocelular
- A hipertensão renovascular constitui a causa mais comum passível de correção da hipertensão arterial secundária. Menos de 1% dos pacientes com hipertensão arterial discreta, entre 10 e 45% com hipertensão arterial maligna. Correlaciona-se com a doença arterial periférica
- As diretrizes do ACC/AHA, de 2005, propõem a realização de exames complementares nas seguintes circunstâncias:
  - Existência de indícios de hipertensão arterial secundária nos resultados dos exames laboratoriais
  - Hipertensão arterial grave depois dos 55 anos de idade (PAS > 180 mmHg, PAD > 120 mmHg)

▼ Deterioração renal inexplicada com terapia anti-hipertensiva

▼ Hipertensão arterial grave com aterosclerose difusa, rim atrófico inexplicado ou edema pulmonar recorrente

▼ Ruído abdominal que lateraliza para um lado (sensibilidade de 40%, especificidade de até 99%)

■ Exames de imagem renovasculares: angiografia, angiorressonância magnética, ângio-TC e ultrassonografia com Doppler (exame de imagem menos invasivo para detecção de estenose da artéria renal).

Leitura sugerida

Aram VC, Bakris GL, Black HR *et al.*; the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003; 289:2073–2082.

Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA*. 2010; 303:2043.

Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR *et al*. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines. *Circulation*. 2006; 113:e463.

Papadakis MA, McPhee SJ. *Current Medical Diagnosis and Treatment 2009*. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.



SÍNCOPE E PARADA CARDÍACA SÚBITA

PARADA CARDÍACA SÚBITA

❑ Definição

■ Refere-se à cessação súbita da atividade cardíaca e ao colapso hemodinâmico, devido à ocorrência de arritmia ventricular sustentada

■ A elaboração de uma definição formal tem sido difícil devido ao fato de que não há testemunha em um terço dos casos. A ausência de patologia não cardíaca e uma suposta perda súbita do pulso estão entre os critérios mais aceitos

■ Taxa de mortalidade global de até 15% nos países industrializados, com ≥ 300.000 casos/ano.

❑ Quando suspeitar?

■ Os fatores de risco para a parada cardíaca súbita (PCS) são ditados, em grande parte, por fatores de risco de doença da artéria coronária (DAC) e doença cardíaca estrutural, a causa mais frequente de PCS em pacientes com mais de 35 anos de idade (80%). A doença cardíaca estrutural diagnosticada eleva em 6 a 8 vezes o risco de PCS e constitui a apresentação indicadora de doença da artéria coronária (DAC) em 15% dos pacientes. A valvopatia cardíaca e a miocardiopatia hipertrófica são, cada uma delas, responsáveis por 5% dos casos em adultos

■ Por outro lado, a miocardiopatia hipertrófica representa 48% dos casos de PCS em pacientes com ≤ 35 anos de idade

■ No coração estruturalmente normal (5 a 10% de todos os casos de PCS), as doenças arritmogênicas herdadas mais comuns que contribuem para a PCS incluem síndromes de QT longo e curto, síndrome de Brugada, síndrome de Wolf-Parkinson-White, MVDA (ver anteriormente) e TV polimórfica catecolaminérgica. Essas condições podem ser responsáveis por 10 a 12% dos casos de PCS em pacientes jovens e por 5% na população adulta.

❑ Exames laboratoriais e complementares

■ As causas potencialmente reversíveis de PCS devem ser imediatamente avaliadas nos sobreviventes, incluindo avaliação dos eletrólitos (particularmente hipopotassemia e hipomagnesemia, hipocalcemia), isquemia (ECG e troponinas), gasometria arterial, drogas recreativas e listas de medicamentos à procura de efeitos pró-arritmogênicos (referência www.qtdrugs.org)

- As anormalidades eletrolíticas podem resultar de perturbação hemodinâmica e esforços de reanimação. A atribuição da etiologia primária da PCS a um distúrbio eletrolítico só é apropriada uma vez excluídas outras etiologias
- É fundamental que os sobreviventes de PCS sejam submetidos a uma avaliação completa para doença cardíaca estrutural, compreendendo ECG, cateterismo cardíaco e ecocardiografia, porém sem se limitar a esses exames
- A RM cardíaca está indicada se houver incerteza quanto à existência de alguma anormalidade estrutural após avaliação inicial; mostra-se particularmente útil para o diagnóstico de miocardite, doença cardíaca infiltrativa (amiloide e sarcoide) e miocardiopatia ventricular direita arritmogênica
- O exame eletrofisiológico não é rotineiramente realizado em sobreviventes de PCS; todavia, pode ser útil em pacientes cuja avaliação não revela nenhuma etiologia bem definida da PCS. As arritmias induzíveis constituem um achado inespecífico, e ausência de ritmo induzível não significa baixo risco de recidiva
- Os parentes em primeiro e segundo grau de pacientes que sofreram PCS devem ser submetidos à triagem para doença cardiovascular e considerados para testes genéticos. O risco de PCS aumenta 1,57 vez nos familiares, e em até 9,4 vezes quando existe história materna e paterna de PCS
- Um QTC ≥ 440 ms nos homens e ≥ 460 ms nas mulheres deve ser rastreado quanto à possibilidade de síndrome do intervalo QT longo hereditária, com base na história familiar e, potencialmente, testes genéticos. Tendo em vista o número de genes identificados nas síndromes do QT longo e a incerteza sobre a importância funcional de algumas variantes relatadas, recomenda-se o encaminhamento do paciente a um centro especializado em testes genéticos. O teste genético na síndrome do intervalo QT longo tem um rendimento de 40% para genótipo positivo, com custo de 13.000 dólares por diagnóstico (em contrapartida, o exame EP > 50.000 dólares)
- A avaliação genética para casos suspeitos de síndrome de Brugada (mutações SCN5A) e de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (gene RyR2) tem alto rendimento e pode ter impacto no tratamento clínico e nas recomendações dos pacientes e seus familiares.

Leitura sugerida

Bai R, Napolitano C, Bloise R *et al*. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2:6–15.

Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C *et al*. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003; 24:13–15.

SÍNCOPE

A síncope é uma importante queixa comum, responsável por até 6% de todas as internações hospitalares do serviço de emergência, que ocorre em um terço das pessoas em algum momento da vida. Embora a síncope seja mais frequentemente autolimitada e não associada a um prognóstico sombrio, a avaliação cardiovascular dos pacientes com síncope precisa diferenciar as etiologias potencialmente fatais das causas benignas que não exigem nenhuma avaliação ou tratamento adicionais.

❑ Definição

- A síncope refere-se à perda paroxística e transitória da consciência, associada à ausência de tônus postural, com recuperação rápida e completa
- As causas da síncope podem ser divididas em várias categorias, que abrangem arritmias, anormalidades estruturais cardiovasculares, respostas ortostáticas e neuralmente mediadas, eventos vasculares encefálicos e perturbações metabólicas
- A síncope precisa ser diferenciada da parada cardíaca, que exige reanimação cardiopulmonar e/ou cardioversão. Esta última exige uma avaliação meticulosa para doença da artéria coronária (DAC), cardiopatia estrutural e possíveis fatores arritmogênicos. Todavia, as duas entidades não estão

relacionadas, e até 25% dos pacientes com síncope cardíaca apresentam características de alto risco para parada cardíaca subsequente no decorrer de 1 ano.

❑ Quando suspeitar?

- A perda completa e transitória da consciência e do tônus postural, com recuperação completa espontânea sem quaisquer sequelas, tende a ser uma síncope, em contraposição com um evento não síncope, com perda aparente da consciência. O diagnóstico diferencial deste último inclui convulsões, hemorragia, embolia pulmonar, hemorragia subaracnóidea e distúrbio metabólico (hipoglicemia/hipóxia) (Figura 2.3).
- Diferentemente dos distúrbios convulsivos, os pacientes raramente apresentam desorientação prolongada ou confusão após a síncope
- A síncope que ocorre com o exercício ou com dor torácica deve ser avaliada de modo agressivo à procura de causas potencialmente fatais, como estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica, doença da artéria coronária e arritmias
- Em pacientes tanto jovens quanto idosos, a síncope ortostática e neuralmente mediada constitui a etiologia mais frequente (50 a 60%), em comparação com as arritmias ou a doença cardíaca estrutural (20 a 25%). Todavia, os pacientes jovens devem efetuar um rastreamento para história familiar de morte cardíaca súbita, e o ECG deve ser analisado quanto a características de alto risco (ver Exame complementar, adiante). Os pacientes idosos correm maior risco de consequências adversas após um episódio de síncope, porém o risco de mortalidade parece depender mais da existência de doença cardíaca subjacente do que de um risco relacionado com a idade apenas

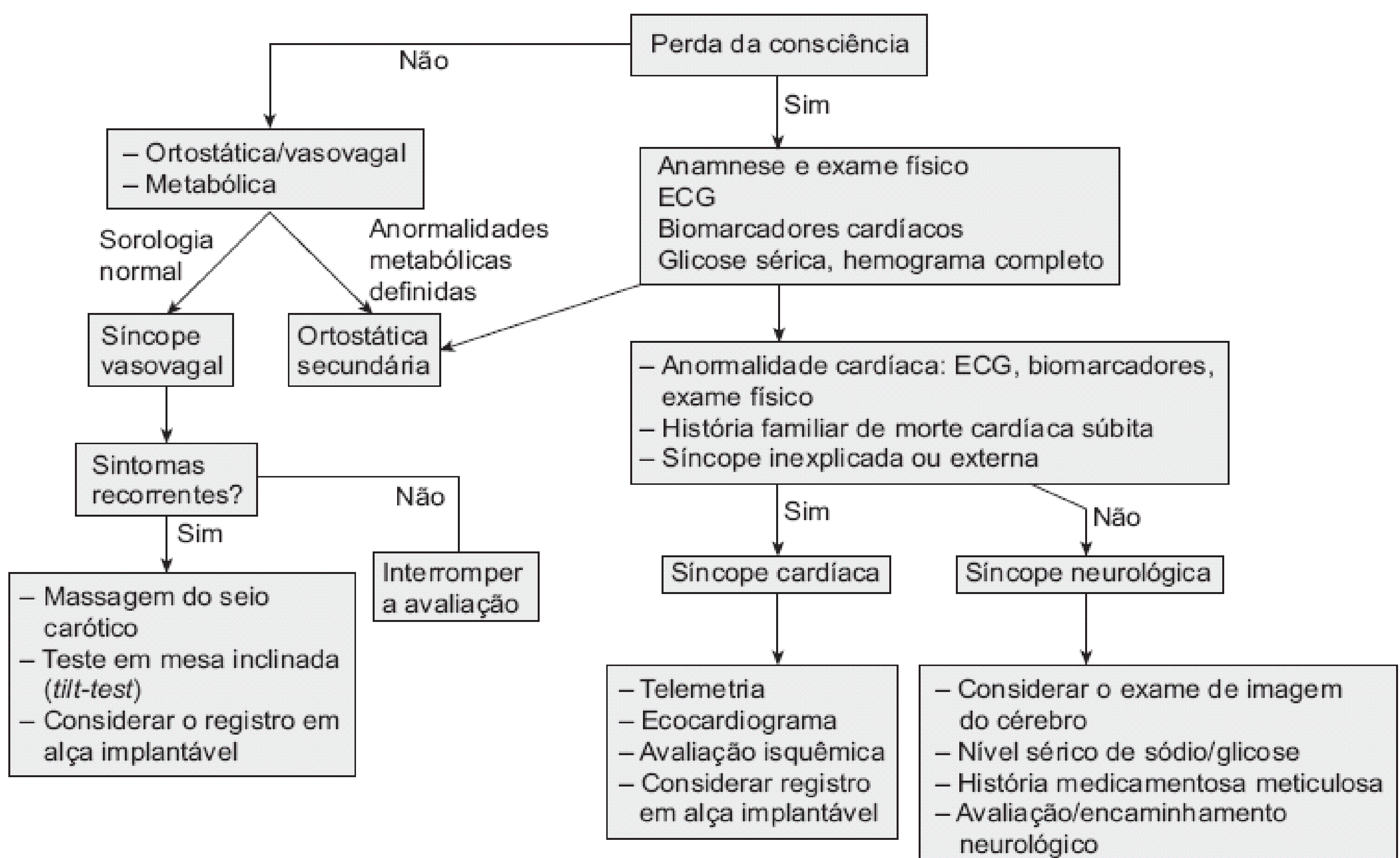


Figura 2.3 Avaliação da síncope.

- Em todos os casos, deve-se obter uma lista completa de todos os medicamentos (com prescrição e de venda livre).

❑ Achados laboratoriais e outros exames complementares

- Uma história clínica abrangente, com caracterização do evento da síncope com fatores deflagradores associados, é essencial e pode estabelecer um diagnóstico em até metade de todos os casos, sem a necessidade de qualquer exame

- Uma triagem laboratorial de rotina não é recomendada pelas evidências e raramente leva a uma etiologia. O nível sérico de glicose deve ser determinado, principalmente quando os pacientes apresentam alteração do estado mental. Os níveis séricos de eletrólitos e a função renal devem ser avaliados à procura de anormalidades passíveis de causar arritmias ou agravá-las. É razoável solicitar um hemograma completo para avaliação de anemia
- O *nível plasmático de BNP* pode ajudar a distinguir a síncope cardíaca da não cardíaca, entretanto, ainda não foi incluído nas diretrizes de sociedades profissionais. Um estudo prospectivo de grande porte (liberado após a maioria das diretrizes atuais), utilizando um algoritmo de admissão para estratificação de risco, em qualquer um dos seguintes achados: BNP $\geq$ 300 pg/ml, bradicardia $\leq$ 50 bpm, pesquisa positiva de sangue oculto nas fezes, anemia com Hb $\leq$ 9 g/dl, dor torácica, ondas Q no ECG ou saturação de oxigênio de $\leq$ 94%, apresentou sensibilidade de 87% e especificidade de 66%, com valor preditivo negativo de 98,5%
- Deve-se realizar um *eletrocardiograma* em todos os pacientes com síncope; a sua obtenção é essencial para a estratificação dos riscos desses pacientes. A existência de características de alto risco deve determinar a internação hospitalar do paciente e a necessidade de avaliação adicional, mas não estabelece o diagnóstico de síncope. As características de alto risco do ECG incluem bloqueio bifascicular, QRS $\geq$ 0,12 s, BAV de segundo grau Mobitz I, bradicardia sinusal ($\leq$ 50 bpm) ou pausa sinusal $\geq$ 3 s sem nenhum medicamento cronotrópico, evidências de pré-excitação (síndrome de Wolff-Parkinson-White), intervalos QT longos ou curtos, síndrome de Brugada (BRD com elevação do segmento ST em V1 a V3) e ondas Q. Os fatores clínicos de alto risco que exigem hospitalização consistem em existência de doença cardíaca estrutural, história familiar de morte cardíaca súbita, anemia grave, palpitações por ocasião da síncope, síncope aos esforços, desequilíbrios eletrolíticos e comorbidades graves
- O ECG é diagnóstico para síncope relacionada com arritmias quando existem os seguintes achados: bradicardia sinusal $\leq$ 40 bpm ou pausas sinusais persistentes $\geq$ 3 s, alternância entre bloqueio de ramo esquerdo e bloqueio de ramo direito, mau funcionamento de marca-passo/DCI com pausas, bloqueio atrioventricular (BAV) do segundo grau Mobitz II ou BAV do terceiro grau, taquicardia ventricular
- Os pacientes de baixo risco não devem submeter-se a uma maior avaliação, a não ser que os episódios sejam recorrentes
- Recomenda-se a *ecocardiografia* quando há suspeita ou comprovação de doença cardíaca estrutural subjacente (ou seja, miocardiopatia hipertrófica, estenose aórtica, miocardiopatia dilatada) pelo exame ou por achados secundários. A ecocardiografia ajuda na estratificação dos riscos. Os únicos achados ecocardiográficos diagnósticos de síncope consistem em estenose significativa da aorta, tumor obstrutivo (mixoma atrial), dissecção da aorta e tamponamento cardíaco
- A prova do esforço mostra-se apropriada para a síncope aos esforços e pode revelar etiologias arritmogênicas. A isquemia coronariana raramente manifesta-se na forma de síncope, porém recomenda-se uma prova de esforço para pacientes com doença da artéria coronária (DAC) prévia que sofrem de síncope
- Não se recomenda o uso de monitor Holter de 24 a 48 h para pacientes ambulatoriais, em virtude de sua baixa sensibilidade (1 a 3%). Para pacientes que apresentam sintomas em uma frequência igual ou inferior a 4 semanas, pode-se considerar o uso de gravadores de eventos externos ou gravadores de alça implantáveis
- O estudo eletrofisiológico (EEF) invasivo é de alto custo e de rendimento diagnóstico muito baixo (3%) na síncope, quando não existe doença cardíaca estrutural. Em pacientes com doença cardíaca estrutural, o EEF apresenta-se positivo em 50% dos casos e deve ser realizado em indivíduos com coronariopatia diagnosticada e características ECG de alto risco
- Para a síncope ortostática ou neuralmente mediada, pode-se realizar o teste em mesa inclinada (*tilt-test*). Esse exame deve ser realizado em pacientes com suspeita apenas intermediária, visto que a sensibilidade é variável (25 a 75%), contudo, a especificidade é alta, de 90%, e a obtenção de um teste negativo tem excelente reprodutibilidade (> 90%).

Leitura sugerida

Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)*. 1990; 69:160.

Reed MJ, Newby DE, Coull AJ *et al*. The ROSE (risk stratification of syncope in the emergency department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:713.

Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I *et al*. AHA/ACC Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. *Circulation*. 2006; 113:316.

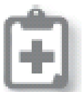
Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA) *et al*. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009; 30:2631.

CAPÍTULO 3

Distúrbios do Sistema Geniturinário

Charles R. Kiefer

Este capítulo reorganiza as doenças e os distúrbios dos sistemas genital e urinário e fornece as informações mais recentes sobre o diagnóstico das doenças da próstata e do sistema urinário. Cada entrada está organizada com uma definição sucinta do distúrbio e informações sobre a apresentação clínica, os achados laboratoriais e as limitações, quando apropriado.



DOENÇAS NEOPLÁSICAS

❑ Definição

- O câncer que se origina na bexiga é um carcinoma de origem urotelial (de células transicionais) nos EUA e na Europa (90% dos casos). Com menos frequência, os carcinomas uroteliais formam-se na pelve renal, no ureter ou na uretra. Em outras partes do mundo, o carcinoma de bexiga de origem não urotelial é mais comum.

❑ Quando suspeitar?

- Os pacientes com suspeita de câncer de bexiga têm mais de 40 anos de idade, são na maioria homens com história de tabagismo, que apresentam hematúria (indolor, intermitente, macroscópica e presente durante toda a micção) ou manifestações miccionais irritativas (polaciúria, urgência, disúria) que sugerem carcinoma *in situ* (CIS) de bexiga
- A associação de dor com câncer de bexiga (localizada no flanco; suprapúbica, hipogástrica e perineal; abdominal ou no quadrante superior direito do abdome; dor óssea ou cefaleia/transtorno da função cognitiva) pode constituir um sinal de doença localmente avançada ou metastática. As manifestações constitucionais (fadiga, perda ponderal, anorexia e atraso do crescimento) constituem normalmente sinais de doença avançada ou metastática e estão associados a um prognóstico sombrio
- O diagnóstico definitivo e o estadiamento do câncer de bexiga são realizados por cistoscopia, começando com avaliação basal da bexiga e mucosa não acometida para registrar o número, o tamanho, a localização, o aspecto e o tipo de crescimento (papilar ou sólido) de todas as lesões observadas. As lesões visíveis podem ser submetidas a biopsia ou a ressecção para análise histológica.

❑ Achados laboratoriais

- Urinálise: um teste positivo com fita reagente (detecção de uma a duas hemácias por campo de grande aumento [CGA]) deve ser confirmado por exame microscópico (ver adiante). Deve-se excluir a possibilidade de infecção por meio de urinocultura antes de prosseguir na investigação da hematúria
- Sedimento urinário: a hematúria é considerada significativa se houver mais de três hemácias por campo de grande aumento, ocorrendo durante toda a micção. A observação de eritrócitos dismórficos ou cilindros sugere origem glomerular, enquanto eritrócitos de formato normal originam-se provavelmente de infecções, tumores ou obstrução/cálculos. A amostra deve ser mantida em temperatura ambiente e examinada nos 30 min seguintes à sua coleta
- Citologia da urina: a análise citológica da urina por hibridização *in situ* com fluorescência (p. ex., UroVysion™ FISH) é um procedimento não invasivo útil no diagnóstico primário de carcinoma urotelial e no monitoramento da recidiva do tumor (que ocorre em cerca de 70% dos casos após o tratamento inicial). O UroVysion™ FISH foi planejado para detectar determinadas anormalidades cromossômicas numéricas que estão comumente associadas ao carcinoma urotelial (amplificações dos cromossomos 3, 7 e 17 ou deleções do *locus* 9 p21)
- Biomarcadores na urina: vários biomarcadores na urina foram aprovados para diagnóstico ou vigilância de pacientes com história da doença. Todavia, são de baixa sensibilidade, e o seu uso não é recomendado para a pesquisa inicial de um caso suspeito.

❑ Limitações na interpretação do UroVysion™ FISH (hibridização *in situ* fluorescente) para o câncer de bexiga

- A obtenção de um resultado positivo na ausência de evidências clínicas de câncer de bexiga urotelial pode indicar neoplasias malignas uroteliais de outros órgãos ao longo dos sistemas digestório e urinário (rim, ureter, próstata ou uretra)
- A obtenção de um resultado negativo na vigência de outros sinais ou sintomas de carcinoma urotelial pode sugerir um resultado falso-negativo.

Leitura sugerida

Getzenberg RH. Urine-based assays for bladder cancer. *Lab Med*. 2003; 34:613–617.

Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology*. 2003; 61:109–118.

PRÓSTATA, CÂNCER DE

❑ Definição

- O câncer de próstata é um adenocarcinoma da próstata que ocorre mais comumente na zona periférica. Existe uma estreita associação desse câncer com pequenos aglomerados de células cancerosas – carcinoma *in situ* ou neoplasia intraepitelial prostática (NIP) –, embora não tenha sido provado que a NIP seja o precursor do câncer
- O câncer de próstata geralmente é tão indolente que a maioria dos homens morre de outras causas antes de a doença tornar-se clinicamente avançada. Todavia, em termos globais, trata-se da sexta causa de morte por câncer em homens (a segunda causa nos EUA e a primeira no Reino Unido).

❑ Quando suspeitar?

- O câncer de próstata tende a desenvolver-se em homens com mais de 50 anos de idade. No estágio inicial da doença, a maioria dos pacientes não apresenta sintomas diretamente associados ao câncer; entretanto, como a glândula envolve a uretra prostática, podem ocorrer alterações da função urinária com a progressão da doença
- A manifestação inicial mais comum consiste em alteração da função urinária (polaciúria, urgência, nictúria, hesitação), porém a hiperplasia prostática benigna (HPB) está incluída no diagnóstico diferencial e constitui habitualmente a causa
- Hematúria e hematospermia são manifestações incomuns; todavia, quando ocorrem, é mais provável que sejam causadas por hiperplasia prostática benigna. No caso de homens idosos, deve-se incluir o câncer de próstata no diagnóstico diferencial
- Dor óssea, frequentemente nas vértebras, pelve ou costelas, se existente, indicaria doença metastática.

❑ Detecção precoce

- Os dois métodos para a detecção precoce de *suspeita* de câncer de próstata consistem em toque retal à procura de áreas assimétricas de endurecimento ou nódulos nas faces posterior e lateral da próstata e determinação do nível sérico do antígeno prostático específico (PSA). Cerca de 20% dos casos de detecção precoce ocorrem graças a alterações no toque retal, e os 80% remanescentes, em razão das alterações nos níveis séricos do PSA. O diagnóstico definitivo do câncer de próstata por qualquer um dos métodos de detecção precoce é estabelecido por uma biopsia positiva
- A triagem dos casos *não suspeitos* de câncer de próstata pela determinação dos níveis séricos de PSA é motivo de controvérsia. Devido à baixa especificidade dos níveis elevados de PSA para o câncer de próstata *versus* HPB ou prostatite, os benefícios da triagem são superados pelos prejuízos de um tratamento desnecessário. A triagem não é recomendada pela U.S. Preventive Services Task Force (Grade "D", 2012) e pelo Centers for Disease Control and Prevention. A American Society of Clinical Oncology e a American College of Physicians desencorajam a triagem nos indivíduos com uma expectativa de sobrevida inferior a 10 a 15 anos. A American Urological Association recomenda uma tomada de decisão compartilhada nos indivíduos entre 55 e 69 anos de idade, com uma frequência que não deve ser maior do que a cada 2 anos.

❑ Achados laboratoriais

- PSA: os níveis de PSA correlacionam-se normalmente com a idade e o tamanho da próstata, sendo, em média, 1 ng/mℓ para homens com menos de 50 anos de idade e 3 ng/mℓ para aqueles com mais de 60 anos.

Um valor de 4,0 ng/mℓ é amplamente usado como ponto de corte para o câncer de próstata. Existem dois métodos efetivos para aumentar a especificidade do PSA – uso de uma faixa de referência com base na idade e cálculo da razão entre PSA livre e PSA total

- Faixa de referência com base na idade: uma faixa de referência do PSA com base na idade deve ser calculada para cada laboratório que determina os níveis séricos do PSA
- Razão entre PSA livre e PSA total: o risco de câncer de próstata aumenta se a razão entre PSA livre e total for < 25%
- Velocidade do PSA: uma taxa de alteração anual do nível de PSA > 2,0 ng/mℓ, apesar de não ser um teste de triagem efetivo, mostra-se valiosa na avaliação do risco de mortalidade pré-operatória.

Leitura sugerida

Berger AP, Cheli C, Levine R *et al*. Impact of age on complexed PSA levels in men with total PSA levels of up to 20 ng/mL. *Urology*. 2003; 62:840–844.

Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM *et al*. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998; 279:1542–1547.

Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R *et al*. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. *Urology*. 1996; 47:863–869.

D'Amico A, Chen M, Roehl K, Catalona W. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004; 351:125–135.

PELVE RENAL E URETER, CARCINOMA DE

❑ Definição

- Os carcinomas da pelve renal e do ureter são tumores primários de origem urotelial (células transicionais). Os tumores primários que se originam na pelve renal incluem carcinomas uroteliais (> 90% dos casos), carcinomas de células escamosas ou espinocelulares ou epidermoides (8%) e adenocarcinomas (raros).

❑ Quando suspeitar?

- É mais provável que indivíduos com carcinoma da pelve renal ou do ureter apresentem hematúria (70 a 95% dos casos) ou dor no flanco (8 a 40%) em decorrência da obstrução do ureter ou da junção ureteropélvica por uma massa tumoral. Outros tipos de manifestações relacionadas com o sistema urinário (irritação vesical, sintomas constitucionais) têm menos tendência a ser observados por ocasião do diagnóstico (< 10%). Os carcinomas de células escamosas podem ser precedidos de cálculos ou infecção crônica.

❑ Achados laboratoriais

- Citologia da urina: o exame do sedimento urinário à procura de células malignas constitui um método menos confiável para o diagnóstico desses casos do que para o câncer de bexiga, devido ao baixo rendimento dos tumores de baixo grau e à probabilidade de câncer de bexiga sincrônico (40 a 50% dos casos).

Leitura sugerida

Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G *et al*. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28:1545–1552.

Paonessa J, Beck H, Cook S. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis associated with kidney stones: a case report. *Med Oncol*. 2011; 28(Suppl 1):S392–S394.

PELVE RENAL, LEUCOPLAQUIA

❑ Definição

- A leucoplaquia da pelve renal é uma placa acinzentada visível, que ocorre no epitélio superficial da mucosa da pelve renal (parte do urotélio renal) e representa uma placa escamosa metaplásica (metaplasia escamosa e queratinização).

❑ Quando suspeitar?

- Tipicamente, os candidatos são indivíduos de meia-idade com episódios recorrentes de cólica renal ou ureteral. Em 90% dos casos, a lesão é unilateral.

❑ Achados laboratoriais

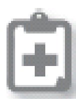
- Citologia da urina (bloco celular ou esfregaço de Papanicolaou): o achado de lâminas de células epiteliais queratinizadas descamadas na urina durante uma crise de cólica renal é patognomônico
- Citometria de fluxo (DNA): os tumores de alto grau (aneuploides) podem ser detectados em > 90% dos casos.

Leitura sugerida

Hertle L, Androulakakis P. Keratinizing desquamative squamous metaplasia of the upper urinary tract: leukoplakia—cholesteatoma. *J Urol*. 1982; 127:631–635.

Smith BA Jr, Webb EA, Price WE. Renal leukoplakia: observations of behavior. *J Urol*. 1962; 87:279–287.

Terry TR, Shearer RJ. Conservative surgical management of leukoplakia of upper urinary tract. *J R Soc Med*. 1986; 79:544–545.



DISTÚRBIOS

HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

❑ Definição

- A hiperplasia prostática benigna (HPB) refere-se ao aumento da próstata em consequência de hiperplasia do estroma e das células epiteliais prostáticas, comprimindo a região periuretral da próstata e causando obstrução parcial ou completa da uretra.

❑ Quando suspeitar?

- Os candidatos são homens, geralmente de mais de 30 anos, com sinais/sintomas moderados a graves referentes às vias urinárias inferiores (polaciúria, nictúria, hesitação, urgência, jato urinário fraco), que apresentam evolução gradativa
- A anamnese e o exame físico devem incluir toque retal da próstata. Uma urinocultura e uma urinálise para pesquisa de hematúria devem ser realizadas para excluir outros distúrbios mais graves ou outras doenças passíveis de causar sintomas semelhantes aos da HPB (infecção urinária, cálculos vesicais, prostatite, câncer de próstata ou câncer de bexiga). No toque retal, o aumento simétrico e a consistência firme da próstata são típicos da HPB, enquanto o achado de áreas assimétricas sugere câncer de próstata.

❑ Achados laboratoriais

- Antígeno prostático específico (PSA) sérico: em 20% dos pacientes com HPB, o nível sérico de PSA está elevado a partir do valor de corte amplamente usado para câncer de próstata de 4,0 a 10 ng/mℓ. Com efeito, a HPB constitui uma causa mais comum de níveis elevados de PSA do que o câncer de próstata
- Creatinina sérica: embora não seja recomendado pela American Urological Association no manejo de pacientes com HPB, um nível sérico elevado de creatinina pode sugerir obstrução da saída da bexiga ou

doença renal ou pré-renal subjacente e risco aumentado de complicações após a cirurgia de próstata e morte.

Leitura sugerida

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP *et al*. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992; 148:1549–1557.

Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001; 58:5–16.

Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J *et al*. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol*. 2004; 46:547–554.

LITÍASE

❑ Definição

- Um cálculo renal é uma concreção/agregado sólido de cristais que se formam nos rins em consequência da supersaturação de minerais da dieta na urina, dos quais um ou mais formam um núcleo de cristais. Tanto a supersaturação quanto o processo de agregação cristalina são dependentes do pH
- Os cálculos podem ser classificados pela sua localização e composição química
    - Os locais incluem os rins (nefrolitíase), o ureter (ureterolitíase) ou a bexiga (cistolitíase)
    - As variedades quanto à composição química incluem cálculos contendo cálcio (principalmente oxalato de cálcio, mas também fosfato de cálcio); estruvita (fosfato de magnésio e amônio); ácido úrico e cisteína
- Ocorrem cálculos de oxalato de cálcio ou de fosfato de cálcio em 85% dos homens e em 70% das mulheres. Os cristais de oxalato de cálcio necessitam de um ambiente ácido. São verificados cristais de fosfato de cálcio na hipercalciúria, hipocitratúria e em ambiente alcalino (Figura 3.1). Uma comparação das causas idiopáticas de hipercalciúria é apresentada na Tabela 3.1
- Os cálculos de estuvita (cálculos coraliformes), que ocorrem em 10 a 15% dos pacientes, são produzidos durante infecções urinárias causadas por bactérias desdobradoras de ureia, incluindo espécies de *Proteus* (> 50% dos casos, após a exclusão de *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* e *Enterobacter*), e em pacientes com urina persistentemente alcalina. Embora não produza sintomas, a não ser que induza obstrução ou infecção urinária, esse tipo de cálculo pode levar à insuficiência renal com o passar dos anos, se for bilateral. Deve-se solicitar cultura dos cálculos coraliformes
- Os cálculos de cistina são raros, ocorrem em pacientes com cistinúria familiar congênita homozigótica e caracterizam-se por cálculos coraliformes obstrutivos bilaterais com insuficiência renal associada.

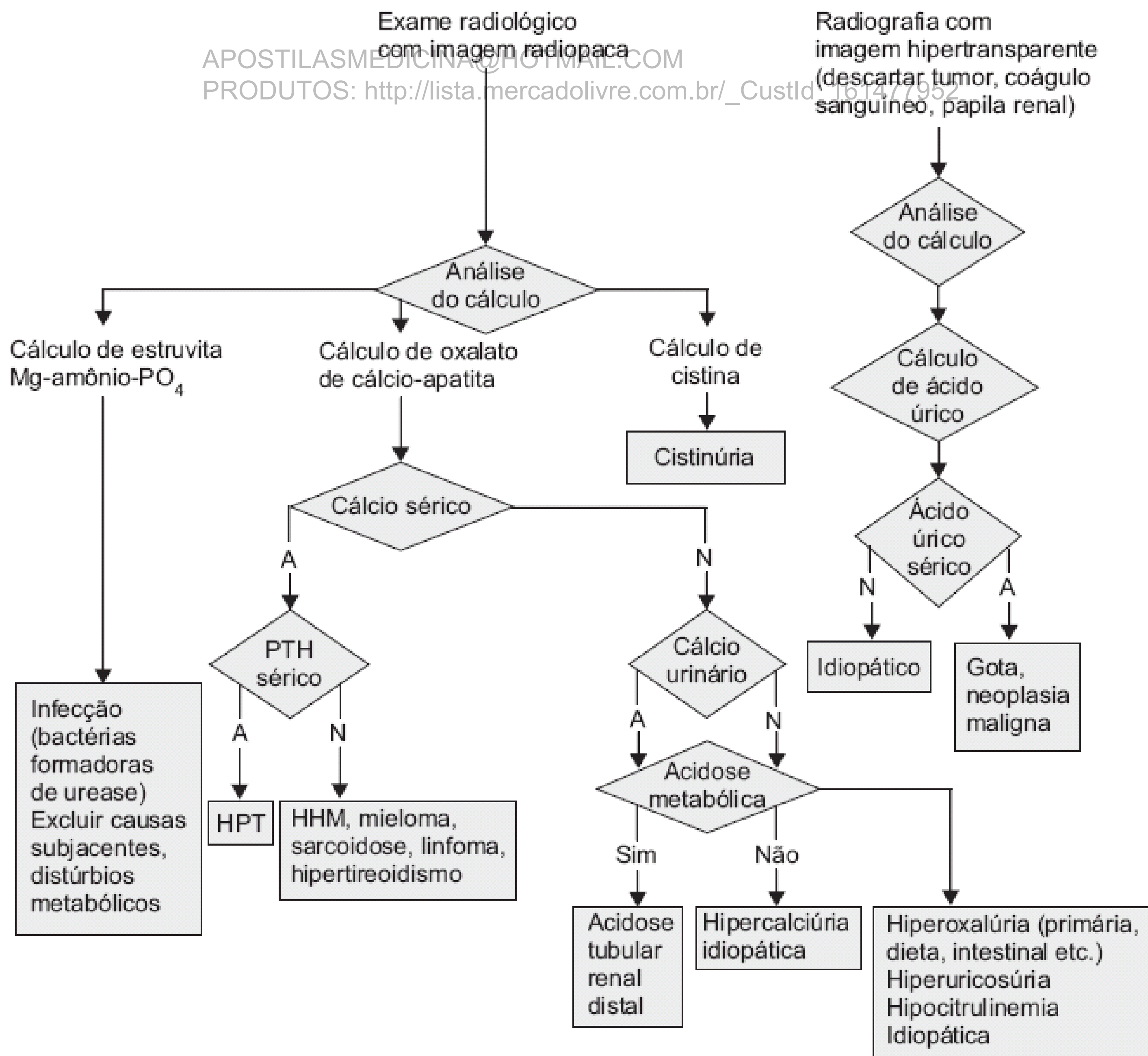


Figura 3.1 Algoritmo para o diagnóstico dos cálculos renais, cuja existência é revelada por dor no flanco, cólica renal, hematúria, febre e achados no exame de urina. A, aumento; N, normal; PTH, paratormônio; HPT, hiperparatireoidismo; HHM, hipercalcemia humoral maligna.

Tabela 3.1 Comparação dos tipos de hipercalciúria idiopática.

	Reabsortiva	Absortiva	Renal
Devido a	Hiperparatireoidismo primário	Aumento primário da absorção intestinal; reabsorção autossômica	Tubular renal anormal dominante
Frequência	Menos comum	Mais comum	1/10 da frequência do tipo absortivo
Urina de 2 h após jejum			
Cálcio	30 mg	< 20 mg	Aumentado
Razão cálcio/creatinina	> 0,15	< 0,15	> 0,15

❑ Quando suspeitar?

- Nos adultos, o sintoma mais comum dos cálculos que causam obstrução do ureter ou da pelve renal consiste em dor excruciante intermitente, que se irradia do flanco para a virilha ou para a área genital e a parte interna da coxa. A dor é comumente acompanhada de urgência urinária, inquietação, hematúria, sudorese, náuseas e vômitos
  - ▼ As ondas ou paroxismos de dor duram habitualmente 20 a 60 min e estão relacionados com a passagem do cálculo pelo ureter e espasmo ureteral associado
  - ▼ A dor no flanco é causada por obstrução ureteral superior ou pélvica renal, enquanto a dor genital é provocada por obstrução ureteral inferior
- O diagnóstico diferencial dos pacientes com dor no flanco inclui sangramento renal, pielonefrite, gravidez ectópica, ruptura ou torção de cisto ovariano, dismenorreia, obstrução intestinal, diverticulite, apendicite, cólica biliar e colecistite, além de herpes-zóster. As causas intestinais e hepáticas de dor no flanco não são acompanhadas de hematúria nem de infecção por herpes-zóster (que habitualmente é acompanhada de exantema)
- As causas precipitantes em adultos com cálculos (20 a 30%) consistem em doenças ósseas destrutivas (p. ex., tumores metastáticos, ou osteoporóticas, tais como imobilização, doença de Paget ou síndrome de Cushing); síndrome leite-álcali (Burnett), hipervitaminose D, sarcoidose; ATR do tipo 1 (hipercalciúria, urina altamente alcalina, nível sérico normal de cálcio); hipertireoidismo e gota (25% dos casos com gota primária; 40% com distúrbios mieloproliferativos)
- As causas precipitantes em crianças com cálculos incluem infecções (13 a 40%); hipercalciúria (idiopática, mas também causada por ATR distal e tratamento com furosemida, prednisona ou ACTH); oxalúria (3 a 13%); ácido úrico (4%); cistinúria (5 a 7%); hipocitratúria (10%); xantina (um erro inato do metabolismo) e deficiência de adenina fosforribosiltransferase.

❑ Achados laboratoriais

- Duas amostras de urina de 24 h devem ser coletadas e examinadas para volume diário e níveis de magnésio, sódio, ácido úrico, cálcio, citrato e oxalato
  - ▼ Deve-se realizar uma urinocultura para detecção de microrganismos infectantes
  - ▼ Deve-se realizar um exame microscópico da urina para detectar a existência e o número de eritrócitos, leucócitos, cilindros urinários e cristais
  - ▼ Os cálculos devem ser coletados na urina eliminada para análise química
- Hematúria: macroscópica ou microscópica; ocorre em 80% dos pacientes sintomáticos e constitui o único preditor mais definitivo de cálculo em pacientes com dor unilateral no flanco. Todavia, a hematúria não é detectada em 10 a 30% dos pacientes com nefrolitíase documentada
- Provas de função renal: são úteis para a interpretação de hipercalcemia
- Cristalúria: é útil para o diagnóstico de cristais de cistina (na cistinúria familiar) ou cristais de estruvita
- Teste de cianeto-nitroprussiato: positivo (podem ocorrer resultados falso-positivos com fármacos contendo enxofre). O oxalato de cálcio, o fosfato e o ácido úrico devem levantar suspeita sobre as possíveis causas, mas podem ser encontrados na urina normal
- Neutrofilia: sugestiva de infecção, como no achado de cristais de estruvita.

Leitura sugerida

Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med*. 1992; 327:1141–1152.

Elton TJ, Roth CS, Berquist TH *et al*. A clinical prediction rule for the diagnosis of ureteral calculi in emergency departments. *J Gen Intern Med*. 1993; 8:57–62.

Teichman JM, Long RD, Hulbert JC. Long-term renal fate and prognosis after staghorn calculus management. *J Urol*. 1995; 153:1403–1407.

❑ Definição

- O termo *hematúria* refere-se à detecção microscópica na urina de > 2 eritrócitos por campo de grande aumento. A hematúria não deve ser confundida com a hemoglobinúria, um termo reservado para o achado de hemoglobina livre na urina
- A hematúria pode ser macroscópica (visível como urina de coloração vermelha ou marrom) ou microscópica (detectada apenas por microscopia). Pode ser classificada em glomerular ou não glomerular quanto à sua origem. A centrifugação possibilita diferenciar a hematúria (achado de eritrócitos no sedimento) da hemoglobinúria (sedimento normal, sobrenadante pigmentado de heme), que pode ser testada para o pigmento heme com uma fita reagente para urina.

❑ Quando suspeitar?

- A hematúria é comum e, em muitos pacientes, particularmente adultos jovens, é transitória e sem consequências. Com o avanço da idade, as causas comuns podem incluir inflamação ou infecção da próstata ou da bexiga e cálculos. Em pacientes com mais de 35 anos, a hematúria está associada a um maior risco de hiperplasia prostática benigna e neoplasias malignas renais ou nos sistemas genital e urinário
- Os pacientes tratados com anticoagulantes orais e aqueles com razão normalizada internacional (RNI) elevada correm maior risco de hematúria. Mesmo se for detectada nesses pacientes, é necessário investigar fontes alternativas da hematúria
- Ocorre hematúria isolada em pacientes com cálculos, traumatismo, prostatite, traço ou doença falciforme, tuberculose e infecção por *Schistosoma haematobium.* A cistite aguda ou a uretrite em mulheres podem causar hematúria macroscópica. Hipercalciúria e hiperuricosúria também constituem fatores de risco para a hematúria isolada inexplicada
- *Hematúria familiar benigna* ou *recorrente* refere-se à hematúria recorrente e assintomática, sem proteinúria ou outras anormalidades laboratoriais. A hematúria persistente ou recorrente, mesmo quando apenas microscópica, deve ser investigada, sobretudo em pacientes com mais de 50 anos de idade. Outros membros da família podem ser afetados. A condição pode desaparecer espontaneamente.

❑ Achados laboratoriais

- O exame mais importante na avaliação da hematúria consiste na análise microscópica do sedimento urinário, que frequentemente consegue distinguir o sangramento glomerular do não glomerular
- O sedimento urinário centrifugado deve ser examinado ao microscópio com lente de grande aumento. Vale a pena mencionar que < 3% dos indivíduos normais apresentam ≥ 3 eritrócitos por campo de grande aumento (CGA). O achado de eritrócitos ou cilindros indica que o sangue é de origem glomerular. As causas mais comuns de hematúria glomerular isolada incluem nefropatia por IgA, nefrite hereditária (síndrome de Alport) e doença da membrana basal fina. O achado de coágulos afasta uma origem glomerular – grandes coágulos espessos sugerem origem vesical, enquanto pequenos coágulos filamentosos indicam doença das vias urinárias superiores. A existência de leucócitos sugere inflamação ou infecção
- O exame de urina (urinálise) com fita reagente consegue detectar eritrócitos em um nível equivalente a um ou dois eritrócitos por campo de grande aumento, porém produz mais resultados falso-positivos devido a vários fatores de interferência (listados adiante), de modo que uma fita reagente positiva precisa ser confirmada pelo exame microscópico da urina. A proteinúria também é detectada por meio de fita reagente, e proteinúria de 2+ associada à hematúria microscópica indica doença glomerular
- A coloração imunocitoquímica para proteína de Tamm-Horsfall humana é positiva, com > 80% dos eritrócitos de origem renal e < 13,1% dos eritrócitos de origem não renal
- Os exames de imagem, a citologia urinária, a cistoscopia ou, em determinadas ocasiões, a biopsia renal

estão indicados nos casos de hematúria persistente sem etiologia óbvia.

❑ Limitações do exame de urina com fita reagente

- Causas de resultados falso-positivos
  - Sangramento vaginal (menstruação)
  - Doença viral
  - Bacteriúria
  - Determinados alimentos (beterrabas, amoras, ruibarbo)
  - Pigmentúria (mioglobina, porfirina, hemoglobina)
  - Fármacos e substâncias (rifampicina, fenolftaleína, iodetos, brometos, cobre, agentes oxidantes, permanganato)
  - Sêmen após a ejaculação
  - Síndrome da fralda vermelha
  - Traumatismo
  - Prática de exercícios vigorosos antes da coleta de urina
  - pH > 9
  - Factícia
- Causas de resultados falso-negativos
  - Agentes redutores (vitamina C em altas doses)
  - pH < 5,1.

Leitura sugerida

Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med*. 2003; 348:2330–2338.

Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS *et al*. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology*. 2001; 57:599–603.

HEMOGLOBINÚRIA

❑ Definição

- Hemoglobinúria consiste no achado de hemoglobina (Hb) livre na urina. A condição está frequentemente associada à anemia hemolítica, na qual a destruição intravascular dos eritrócitos aumenta os níveis plasmáticos de Hb livre. A hemoglobina em excesso é filtrada pelos rins e excretada na urina, sendo nesta visivelmente detectada. O limiar renal para a hemoglobinúria é de 100 a 140 mg Hb/dℓ de plasma
- Embora a passagem direta da hemoglobina pelos glomérulos no ultrafiltrado seja relativamente incomum (em geral, os eritrócitos entram nas vias urinárias e sofrem graus variáveis de lise); todavia, as condições que resultam em hemólise intravascular têm o potencial de produzir hemoglobinúria, visto que toda a haptoglobina plasmática disponível é ligada pela Hb. A Hb é prontamente absorvida pelos túbulos proximais dos rins como dímeros dissociados e catabolizada à ferritina. Já a ferritina é desnaturada à hemossiderina, que pode ser encontrada na urina nos casos de hemoglobinúria prolongada grave.

❑ Quando suspeitar?

- Os candidatos incluem pacientes com urina vermelha, porém sem eritrócitos no sedimento urinário, sobretudo se houver relato sugestivo de hemólise intravascular. O paciente clássico com hemólise pode apresentar muitos dos seguintes achados: início rápido de palidez, anemia, icterícia, história de cálculos biliares pigmentados (de bilirrubina), esplenomegalia, achado de esferócitos circulantes ou eritrócitos fragmentados no esfregaço de sangue periférico e/ou teste de antiglobulina direto positivo (teste de

Coombs)

- As causas que desencadeiam hemoglobinúria são divididas em várias categorias:
  - Anemias hemolíticas com hemólise intravascular
    - Hemoglobinúria paroxística noturna
    - Crioemoglobinúria paroxística
    - Anemias hemolíticas microangiopáticas (púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica), próteses valvares cardíacas, lesão grave de valvas nativas (sobretudo aórtica)
    - Anemias hemolíticas autoimunes graves
    - Sensibilidade ao feijão-fava (*Phaseolus lunatus* L.), deficiência de G6 PD e outras hemoglobinopatias
    - Esferocitose hereditária grave
  - Outras crises hematológicas (p. ex., coagulação intravascular disseminada [CID], reações transfusionais incompatíveis)
  - Infecções (p. ex., *Clostridium perfringens* [antes conhecido como *Clostridium welchii*]; bacteriemia por *Escherichia coli* proveniente de sangue transfundido; *Bartonella bacilliformis,* o agente da febre Oroya ou doença de Carrion)
  - Parasitemias (p. ex., malária)
  - Lesão orgânica (p. ex., infarto renal, acidose diabética)
  - Traumatismo físico ou químico (p. ex., exercício extenuante, hemoglobinúria de marcha, queimaduras térmicas, infusão ou irrigação da bexiga com soluções hipotônicas, naftaleno, sulfas).

❑ Achados laboratoriais

- O diagnóstico de hemólise intravascular baseia-se habitualmente na história clínica e no exame de amostras de sangue e de urina. Uma urinálise com fita reagente positiva e a ausência microscópica de eritrócitos e cilindros hemáticos na urina sugerem hemoglobinúria ou mioglobinúria
- Nível sérico de LDH e de haptoglobina: foi constatado que a combinação de níveis séricos elevados de LDH e níveis reduzidos de haptoglobina têm especificidade de 90% para o diagnóstico de hemólise, enquanto a combinação de níveis séricos normais de LDH e nível sérico de haptoglobina > 25 mg/dℓ apresenta sensibilidade de 92% para descartar hemólise
- Hb livre: em correlação com a hemossiderina no sedimento urinário, o achado de Hb livre no plasma e/ou na urina é altamente sugestivo de hemólise intravascular
- Espectrofotometria: o achado de Hb tanto na urina quanto no plasma (o pico de absorção mais alto da desoxi-hemoglobina é de 420 nm, com pico secundário em 580 nm) indica hemólise intravascular
- Bilirrubina conjugada no soro e urobilinogênio urinário: ambos estão elevados quando existe hemólise.

❑ Limitações

- Causas de resultados falso-positivos na fita reagente
  - Processamento tardio da amostra para hematúria, resultando em hemólise dos eritrócitos
  - Pigmentos urinários não Hb, que podem simular hemoglobinúria (mioglobina, porfirina)
  - Ocorrência de pus, iodetos ou brometos.

Leitura sugerida

Marchand A, Galen RS, Van Lente F. The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. *JAMA*. 1980; 243:1909–1911.

Prahl S. Optical absorption of hemoglobin. http:omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin. December 15, 1999.

HIPEROXALÚRIA

❑ Definições

- As hiperoxalúrias primárias (HPs) são erros inatos raros do metabolismo do glioxilato, caracterizadas pela produção excessiva de oxalato, que se deposita na forma de oxalato de cálcio em diversos órgãos, principalmente nos rins. A doença renal terminal resulta em um número significativo de casos. As HPs dos tipos 1-3 originam-se de defeitos autossômicos recessivos nas:
  - (HP do tipo 1) enzima peroxissomal hepática, alanina:glioxilato aminotransferase, que está envolvida na conversão do glioxilato em glicina (80% dos casos de HP)
  - (HP do tipo 2) a glioxilato redutase citosólica/hidroxipiruvato redutase, que está envolvida na conversão do glioxilato em glicolato (10% dos casos de HP)
  - (HP tipo 3) a 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolase mitocondrial (5% dos casos de HP)
- A hiperoxalúria secundária resulta da absorção entérica aumentada de oxalato, mais comumente em consequência de má absorção de gordura por meio da ligação do cálcio a ácidos graxos livres no cólon. Isso diminui o cálcio disponível para ligação ao oxalato na formação de oxalato de cálcio insolúvel, deixando o oxalato livre mais facilmente absorvido
  - Os distúrbios específicos de má absorção de gordura resultam de insuficiência pancreática, doença intestinal inflamatória, ressecção intestinal ou derivação jejunoileal ou gástrica, uso do fármaco orlistate para redução do peso (que provoca má absorção de gordura ao inibir as lipases gástrica e pancreática) e fibrose cística (a qual provoca insuficiência pancreática e promove o depósito de cálcio via hipercalciúria)
  - A hiperoxalúria secundária também pode ser desencadeada pela ingestão crônica de precursores do oxalato (p. ex., ácido ascórbico) ou de alimentos ricos em ácido oxálico (p. ex., ruibarbo, salsa, cacau, nozes ou carambola).

❑ Quando suspeitar?

- HP do tipo 1: a faixa etária por ocasião do diagnóstico varia de < 1 a > 50 anos
  - Os lactentes (26% dos casos de HP do tipo 1) são geralmente diagnosticados com menos de 6 meses de idade com nefrocalcinose (91%), atraso do crescimento (22%), infecção urinária (21%) e doença renal em estágio terminal (DRET, 14%)
  - Os indivíduos diagnosticados na infância geralmente apresentam sinais/sintomas de urolitíase recorrente e rápido declínio da função renal (30%), ou seja, cólica renal, hematúria e infecção urinária, embora alguns tenham obstrução bilateral e insuficiência renal aguda
  - Os adultos são diagnosticados devido à formação ocasional de cálculos (30%) ou somente após fracasso de transplante renal isolado (10%).

❑ Achados laboratoriais

- Oxalato urinário: HP dos tipos 1 ou 2, habitualmente > 100 mg/24 h, a não ser que a função renal esteja diminuída; doença secundária, habitualmente 50 a 100 mg/24 h
- Teste genético molecular (HP tipo 1): revela a mutação do gene da alanina:glioxilato aminotransferase (AGXT).

Leitura sugerida

Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8:467–475.

Hoppe B, Leumann E, von Unruh G *et al*. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. *Front Biosci*. 2003; 8:e437–e443.

PRIAPISMO

❑ Definição

- O priapismo refere-se à ereção persistente do pênis (ou do clitóris), de pelo menos 4 h de duração, que não está associada à estimulação ou ao desejo sexual. Essa condição relativamente rara pode ocorrer em todos os grupos etários (embora exiba um pico bimodal de distribuição de sua incidência aos 5 a 10 e 20 a 50 anos de idade), sendo especialmente comum em indivíduos com doença falciforme. O priapismo é classificado em isquêmico ou não isquêmico; o priapismo isquêmico é uma emergência urológica, enquanto o priapismo não isquêmico é habitualmente autolimitado
- O priapismo isquêmico (de baixo fluxo, com anoxia ou veno-oclusivo) constitui a forma mais comum do distúrbio. O relaxamento prolongado mediado pelo óxido nítrico e a paralisia do músculo liso cavernoso resultam em uma síndrome compartimental, com hipoxia e acidose crescentes no tecido cavernoso. Acredita-se que a lesão estrutural do tecido erétil ocorra em nível microscópico nas primeiras 4 a 6 h após o início da ereção, com alterações estruturais significativas do músculo liso cavernoso depois de 12 h e lesão irreversível 24 h após o início
- O priapismo não isquêmico (de alto fluxo, arterial ou congênito) resulta geralmente de uma fístula entre a artéria cavernosa e o corpo cavernoso. Ocorre comumente após traumatismo peniano ou perineal ou traumatismo fechado (como aquele causado por ciclismo). Além disso, pode originar-se de uma malformação arterial congênita. Em qualquer uma das situações, o priapismo não isquêmico não é uma condição de emergência, visto que o sangue cavernoso está bem oxigenado
- O priapismo recorrente é uma forma da condição isquêmica (comum em homens com anemia falciforme), que ocorre a partir de ereções de curta duração (habitualmente, durante o sono), persiste, em seguida, com o despertar, passando a apresentar maior duração e frequência crescente até se transformar na forma isquêmica clássica.

❑ Quando suspeitar?

- Tipicamente, os pacientes apresentam ereção durante 2 a 4 h sem excitação sexual. A duração pode ser mais curta naqueles com priapismo recorrente
- As causas podem ser classificadas em sete categorias:
  - Doença tromboembólica (doença ou traço falciforme, policitemia, tromboflebite pélvica)
  - Doenças infiltrativas (p. ex., leucemia, carcinoma de bexiga ou de próstata)
  - Traumatismo do pênis
  - Infecção do SNC (p. ex., sífilis, TB) ou lesão da medula espinal ou anestesia
  - Injeções intracavernosas para o tratamento da disfunção erétil (papaverina, alprostadil, fentolamina)
  - Outras medicações: anti-hipertensivos, antipsicóticos (p. ex., clorpromazina e clozapina), antidepressivos (sobretudo trazodona), anticoagulantes, testosterona, heparina e substâncias de uso abusivo (álcool etílico, cocaína, maconha, cantaridina)
  - Outras causas: prostatite e sangramento retroperitoneal. Os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5) (sildenafila, tadalafila, vardenafila) só raramente foram implicados.

❑ Achados laboratoriais

- Podem-se utilizar a análise dos gases sanguíneos cavernosos e/ou ultrassonografia com Doppler para diferenciar imediatamente o priapismo isquêmico do não isquêmico que persiste por mais de 4 h
- Aspiração de um volume de 3 a 5 mℓ com uma agulha de calibre 19 a 21 de um lado do corpo cavernoso
  - A cor do sangue isquêmico é preta, e a análise dos gases sanguíneos revela hipoxia, hipercarbia e acidemia
  - A cor do sangue não isquêmico é vermelha, e a análise dos gases sanguíneos revela níveis normais de oxigênio, dióxido de carbono e pH.

Leitura sugerida

Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: current principles and practice. *Urol Clin North Am*. 2007; 34:631–642.

Cherian J, Rao AR, Thwaini A *et al*. Medical and surgical management of priapism. *Postgrad Med J*. 2006; 82:89–94.

FIBROSE RETROPERITONEAL

❑ Definição

- A fibrose retroperitoneal (também conhecida como doença de Ormond) é uma condição rara (incidência de 0,1 a 1,3 por 100.000 para a forma idiopática), caracterizada pela proliferação de tecido inflamatório e fibroso no retroperitônio, que envolve frequentemente os ureteres ou os órgãos abdominais e resulta em bloqueio dos ureteres
- O distúrbio ocorre principalmente (70% dos casos) na forma idiopática em indivíduos com 40 a 60 anos de idade (70%). Existem também formas secundárias do distúrbio, com inúmeras causas identificadas (determinados fármacos, neoplasias malignas, infecções, radioterapia, hemorragia retroperitoneal e sequelas cirúrgicas)
- A patogenia do distúrbio não está bem esclarecida; entretanto, duas teorias principais sugerem (cada uma delas com algumas evidências) uma reação inflamatória local exagerada à aterosclerose aórtica (desencadeada por lipoproteínas de baixa densidade oxidadas) ou uma manifestação de doença autoimune sistêmica.

❑ Quando suspeitar?

- Compilando os dados fornecidos por quatro estudos, as manifestações iniciais mais comuns consistem em dor na região lombar, no abdome e/ou flanco (28 a 90%); dor testicular (50 a 64%); fadiga (60%); perda de peso substancial (54%) e hipertensão arterial de início recente (33 a 57%). Manifestações relacionadas com o sistema urinário (urgência, polaciúria e disúria) também são comuns. A maioria dos pacientes já apresenta comprometimento renal quando são examinados pelo médico.

❑ Achados laboratoriais

- O método de escolha para o diagnóstico consiste em uma TC contrastada para visualizar a extensão da fibrose, avaliar se existem linfadenopatia e tumores e possibilitar uma biopsia guiada para análise histológica
- Embora não exista nenhum marcador bioquímico ou hematológico do distúrbio, a obstrução ureteral é avaliada pela determinação dos níveis de ureia e creatinina sérica. Ambos estão habitualmente elevados em correlação com a existência e a extensão da obstrução
- O nível inflamatório do distúrbio é avaliado pela determinação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa, ambas as quais estão elevadas na maioria dos pacientes por ocasião do quadro inicial
- Podem ser detectados anticorpos antinucleares em até 60% dos casos
- Anemia é encontrada em até 38% dos casos.

Leitura sugerida

Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2006; 367:241–251.

van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR *et al*. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine* (Baltimore). 2009; 88:193–201.



INFECÇÕES

INFECÇÕES URINÁRIAS

As infecções urinárias estão entre as mais frequentemente encontradas em ambientes tanto ambulatoriais quanto hospitalares.

Definições e conceitos-chave

- As infecções urinárias limitam-se, em sua maioria, à infecção da bexiga (cistite), embora possa ocorrer infecção em qualquer parte do sistema urinário, dos rins até a uretra
- As infecções urinárias são causadas, em sua maioria, por microrganismos uropatogênicos da flora gastrintestinal ou vaginal que colonizam a mucosa periuretral. Os microrganismos têm a capacidade de ascender pela uretra até a bexiga por vários mecanismos
- A cistite aguda que ocorre em mulheres saudáveis (incluindo aquelas sem história sugestiva de anormalidade do sistema urinário), na pré-menopausa e não grávidas é classificada como *não complicada*. Todas as outras infecções urinárias são classificadas como *complicadas*
- A cistite não complicada raramente evolui para a infecção grave. A meta da terapia com antibióticos na cistite não complicada consiste em obter melhora sintomática
- A maioria das infecções urinárias é causada por uma única espécie uropatogênica. Podem ocorrer infecções polimicrobianas em pacientes com anormalidades anatômicas ou corpos estranhos, porém deve-se suspeitar de colonização ou contaminação da cultura para as culturas que apresentam crescimento de mais de duas espécies diferentes
- Etiologia: *E. coli* é responsável por > 75% de todas as infecções urinárias não complicadas. A maioria das outras infecções urinárias é causada por outros bacilos gram-negativos entéricos (p. ex., *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*) e por cocos gram-positivos (p. ex., espécies de *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus* e estreptococos do Grupo B). Os microrganismos resistentes (p. ex., *Candida albicans* e *Pseudomonas aeruginosa*) estão habitualmente associados a infecções urinárias hospitalares ou aos cuidados de saúde
- Os tecidos renais podem ser infectados por infecção ascendente pelos ureteres ou por disseminação hematogênica durante a bacteriemia
- A *bacteriúria assintomática* é definida por uma urinocultura de amostra obtida de um paciente sem disúria ou outro sintoma de infecção urinária, que resulta em crescimento de > 10^5 UFC/mℓ de um único uropatógeno. As mulheres grávidas com bacteriúria assintomática correm risco aumentado de desenvolver infecção urinária, incluindo pielonefrite, e dar à luz a recém-nascidos de baixo peso. Recomenda-se a triagem para bacteriúria assintomática com urinocultura de rotina da 12ª à 16ª semana de gestação. O tratamento com antibióticos diminui significativamente os riscos associados à bacteriúria assintomática em mulheres grávidas. O valor clínico do tratamento da bacteriúria assintomática em homens ou em mulheres não grávidas não foi estabelecido. Nesses grupos, não se recomenda a triagem para bacteriúria assintomática
- *Abscesso renal:* a maioria dos abscessos renais ocorre no contexto da pielonefrite obstrutiva, causada por infecção ascendente. Os fatores predisponentes consistem em diabetes melito, cálculos renais, tumor, bexiga neurogênica e refluxo vesicoureteral. Os bacilos entéricos estão implicados com mais frequência, porém é comum a ocorrência de infecção polimicrobiana. O abscesso renal e o abscesso perinéfrico também podem ocorrer como resultado de disseminação hematológica do parênquima renal ou da gordura perirrenal e são habitualmente causados por *Staphylococcus aureus*. Os sinais e os sintomas do abscesso renal ou perinéfrico assemelham-se aos da pielonefrite grave
- *Piúria estéril*: devem-se considerar outras condições além da infecção urinária bacteriana aguda em pacientes com piúria (≥ 10 leucócitos/campo de grande aumento) e urinocultura negativa. As causas potenciais incluem condições infecciosas (p. ex., tuberculose renal, uretrite/IST, prostatite e cistite viral ou infecção genital) e condições não infecciosas (p. ex., inflamação por exposição a alergênio ou à substância química, irritação mecânica devido a cálculo ou instrumentação e doenças renais associadas à inflamação).

Quando suspeitar/quando realizar exames?

- Os fatores de risco para as infecções urinárias complicadas incluem:
  - *Gravidez*
  - *Anormalidade do sistema urinário*, incluindo obstrução anatômica, corpo estranho persistente,

cirurgia recente ou instrumentação

- *Condições clínicas*, incluindo diabetes melito, doença renal subjacente, imunossupressão, história de infecção urinária complicada ou hospitalização recente

- Sinais e sintomas clínicos
  - *Cistite*: disúria, urgência, polaciúria, dor suprapúbica, hematúria
  - *Pielonefrite*: febre (> 38°C), dor no flanco, hipersensibilidade no ângulo costovertebral, náuseas, vômitos e mal-estar. Os sinais e sintomas de cistite são comuns. Os pacientes podem apresentar sinais de sepse e falência múltipla de órgãos
  - Os sintomas inespecíficos (como atraso do crescimento ou dificuldades de alimentação) podem constituir os únicos sintomas de infecção urinária em lactentes e pacientes idosos
- Nas infecções urinárias não complicadas, os pacientes respondem rapidamente à antibioticoterapia efetiva. Recomenda-se investigação adicional, incluindo urinálise (elementos anormais do sedimento) e urinocultura, para pacientes com sintomas persistentes ou recidiva precoce, a fim de descartar a possibilidade de um patógeno resistente ao tratamento inicial ou outros fatores associados a infecções urinárias complicadas.

❑ Achados diagnósticos e laboratoriais

- A infecção urinária não complicada pode ser diagnosticada de modo confiável com base nos sintomas típicos. Não há necessidade de realização rotineira de urinálise e urinocultura; os pacientes podem ser tratados de modo empírico
- Devem ser solicitadas urinálise e urinocultura quando existe suspeita de infecção urinária complicada. Também devem ser solicitadas quando o paciente apresenta manifestações de pielonefrite
- Exames complementares:
  - **Urinálise** (com fita reagente ou exame microscópico): o exame com fita reagente é mais apropriado quando é encontrado, na urinocultura, crescimento de > 10^5 UFC/mℓ, e a fita reagente revela um resultado positivo para esterase leucocitária e nitrito (sensibilidade de 84%; especificidade de 98%). A sensibilidade demonstrou ser significativamente mais baixa se, na urinocultura, for encontrado crescimento inferior a 10^5 UFC/mℓ. O exame de ruina com fita reagente não constitui triagem confiável para descartar a possibilidade de infecção urinária.

    Entretanto, a urinálise tem boa especificidade e pode fornecer evidências para confirmar um diagnóstico de infecção urinária. A maioria dos pacientes com infecção urinária apresenta piúria (achado de leucócitos ao exame microscópico ou esterase leucocitária na fita reagente); a detecção de cilindros leucocitários sugere pielonefrite. Proteinúria e hematúria também são achados frequentes. Uma reação de nitrito positiva na fita reagente é típica de infecção urinária causada por *E. coli* e por outras *Enterobacteriaceae,* porém pode ser negativa para outros uropatógenos, como espécies de *Enterococcus,* espécies de *Pseudomonas* e *S. saprophyticus.*

    Já foram propostos algoritmos utilizando a urinálise com fita reagente para reduzir a prescrição desnecessária de antibióticos enquanto se aguardam os resultados de cultura. Em pacientes com baixo risco de infecção urinária complicada, foram usadas três variáveis: disúria, mais do que traços de leucócitos e qualquer reação positiva de nitrito, incluindo traços. Os pacientes com duas ou três variáveis positivas foram tratados sem a realização de cultura; foram coletadas amostras para culturas depacientes sem variável positiva ou com uma variável positiva e suspensão dos antibióticos enquanto se aguardavam os resultados de cultura. Utilizando o algoritmo, foram detectados 80% das infecções urinárias significativas; a prescrição desnecessária de antibióticos foi reduzida em 23,5%, e a realização de urinoculturas em 59%, em comparação com atendimento médico habitual
  - **Coloração pelo método de Gram:** a coloração de Gram de uma amostra de urina não concentrada pode ser útil para detectar amostras que produzem um crescimento de > 10^5 UFC/mℓ; todavia, não se mostra confiável para detectar amostras que produzem crescimento de menor nível, porém significativo. Em virtude da sensibilidade limitada para a detecção de culturas significativas, e tendo

em vista o trabalho exigido para a sua realização, a coloração de Gram não é recomendada para amostras de urina

- **Cultura de rotina:** a cultura quantitativa é realizada pela inoculação de 1 microlitro de urina em ágar-sangue de carneiro e ágar seletivo (p. ex., MacConkey ou CNA). Por conseguinte, o menor nível de detecção é de 10^3 UFC/mℓ. A investigação diagnóstica (identificação e antibiograma) depende de diversos fatores, que incluem: tipo de amostra (amostra coletada com técnica asséptica *versus* de modo invasivo), número de espécies isoladas (cultura pura *versus* mista), potencial patogênico do microrganismo isolado (uropatógeno típico *versus* contaminante comum) e tamanho do crescimento.

  A avaliação laboratorial é habitualmente limitada (DI descrito apenas; sem antibiograma) para culturas com crescimento misto (três ou mais espécies com crescimento comparável), microrganismos com baixo potencial uropatogênico (como *Lactobacillus* e difteroides) ou microrganismos isolados com crescimento inferior a 10^4 UFC/mℓ

- **Cultura para possível infecção urinária complicada:** nos pacientes sintomáticos com risco de infecção urinária complicada, o achado de bacteriúria com contagens inferiores a $10^{3\text{-}4}$ UFC/mℓ pode indicar infecção urinária significativa. Para esses pacientes, os métodos de cultura que utilizam um inóculo de 10 microlitros possibilitam a detecção de crescimento em um limite de detecção inferior de 10^2 UFC/mℓ. A extensão da investigação segue diretrizes semelhantes usadas para culturas de rotina, exceto se a ID completa e o antibiograma apropriado sejam realizados quando um ou dois uropatógenos são isolados em quantidades de > 10^3UFC/mℓ (*versus* o ponto de corte de 10^4 UFC/mℓ empregado para culturas de rotina)

  A urinocultura pode ser normal em pacientes com abscesso renal ou perinéfrico quando o tecido infectado não se comunica com o sistema coletor. Efetua-se uma drenagem dessas infecções localizadas por motivos terapêuticos, bem como a coleta de material para cultura, coloração de Gram e qualquer outra avaliação laboratorial

- Outros exames laboratoriais:
  - O teste de gravidez é apropriado para mulheres que apresentam infecções urinárias não complicadas nos demais aspectos
  - Em pacientes com infecções urinárias complicadas, recomenda-se a realização de hemoculturas para pacientes com febre, hipotensão ou outros sinais de sepse. Aconselha-se outro exame laboratorial apropriado para a apresentação clínica.

Leitura sugerida

Cai T, Mazzoli S, Mondaini N *et al*. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat. *Clin Infect Dis*. 2012; 55:771–777.

Gorgon LB, Waxman MJ, Ragsdale L *et al*. Overtreatment of presumed urinary tract infection in older women presenting to the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61:788–792.

Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012; 366:1028–1037.

McIsaac WJ, Moineddin R, Ross S. Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystis. *Arch Intern Med*. 2007; 167:2201–2206.

Nicolle LE, Bradley S, Colgan R *et al*. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:643–654.

Semeniuk H, Church D. Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections. *J Clin Microbiol*. 1999; 37:3051–3052.

U.S. Preventive Services Task Force. Recommendation statement: screening for asymptomatic bacteriuria in adults. *Ann Intern Med*. 2008; 149:43–47. See: www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/asymptbact/asbactsum.htm

Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1150–1158.

TUBERCULOSE, RENAL

❑ Definições e conceitos-chave

- A tuberculose renal (TB renal) é uma forma comum de tuberculose extrapulmonar. A doença é causada por disseminação hematogênica do rim durante a micobacteriemia, que pode ocorrer por ocasião da infecção primária ou reativação tardia com disseminação miliar.

❑ Quando suspeitar/quando realizar exames?

- As manifestações clínicas da TB renal são variáveis; muitos pacientes exibem sintomas mínimos e podem ser identificados após uma pesquisa para piúria ou hematúria macroscópica, que são quase universalmente encontradas. Os sintomas sistêmicos são incomuns. Os pacientes podem queixar-se de disúria, e é possível também ocorrer hematúria macroscópica
- Deve-se suspeitar do diagnóstico em um paciente com história ou risco aumentado de doença micobacteriana, sobretudo TB, e sinais (p. ex., micro-hematúria ou piúria) ou sintomas (p. ex., disúria) de infecção urinária. A urinocultura de rotina é negativa, embora a urina contaminada ou a ocorrência concomitantemente de infecção urinária possam confundir o diagnóstico.

❑ Achados diagnósticos e laboratoriais

- Os pacientes com possível tuberculose renal devem ser avaliados quanto à tuberculose pulmonar e infecção em outros locais extrapulmonares, quando adequado. Os exames devem incluir triagem (p. ex., intradermorreação de Mantoux ou PPD), cultura e exames de imagem, bem como exame físico e anamnese detalhados
- As micobactérias são eliminadas de maneira intermitente, de modo que devem ser coletadas quatro a seis amostras da primeira urina da manhã para cultura micobacteriana. Recomenda-se também a cultura micobacteriana de amostras de outros locais potencialmente infectados, bem como teste cutâneo (ou comparável) para TB. Podem ser obtidos esfregaços BAAR falso-positivos, devido a micobactérias não patogênicas
- Tipicamente, o exame de urina revela leucócitos; os cilindros leucocitários são incomuns. Na maioria dos pacientes, observa-se algum grau de hematúria
- As provas de função renal estão habitualmente normais; proteinúria maciça é incomum.

EPIDIDIMITE

❑ Definição

- A epididimite refere-se à inflamação do epidídimo. O epidídimo armazena espermatozoides recebidos dos túbulos da rede do testículo, facilita a sua maturação e, por fim, libera-os para o ducto deferente.

❑ Quando suspeitar?

- A epididimite apresenta mais comumente uma etiologia infecciosa, manifestando-se como condição aguda (< 6 semanas) ou, de maneira mais típica, crônica (≥ 6 semanas). A apresentação aguda caracteriza-se por acentuado edema do escroto e dor intensa, frequentemente acompanhada por febre alta, tremores e manifestações miccionais irritativas (polaciúria, urgência e disúria). Na forma crônica, ocorre dor escrotal, porém não há habitualmente manifestações miccionais irritativas. A epididimite que provém de agentes sexualmente transmitidos é, com frequência, acompanhada de uretrite assintomática
- A epididimite não infecciosa (p. ex., desencadeada por traumatismo, doença autoimune ou vasculite) geralmente manifesta-se como condição crônica, com menos dor e edema (menos inflamação do epidídimo)
- O diagnóstico diferencial da epididimite deve incluir várias outras causas de dor e edema do escroto, como torção testicular, gangrena de Fournier (fasciite necrosante do períneo por bactérias aeróbicas/anaeróbicas

mistas), traumatismo/cirurgia, câncer testicular, hérnia inguinal, púrpura de Henoch-Schönlein (vasculite por IgA) ou epidídimo-orquite (p. ex., após caxumba).

- **Achados laboratoriais (epididimite infecciosa)**
  - Devem ser solicitadas urinálise e uma urinocultura para todos os pacientes quando existe a suspeita de uretrite. Deve-se obter também um *swab* uretral em pacientes com secreção uretral, que é enviado para cultura e teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) para clamídia e gonorreia
  - Em homens sexualmente ativos com menos de 35 anos de idade, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* constituem os agentes etiológicos mais frequentes. As infecções combinadas por ambos os agentes são mais frequentemente encontradas do que as infecções causadas exclusivamente por *N. gonorrhoeae*
  - Em homens com mais de 35 anos de idade, *Escherichia coli*, outros coliformes e espécies de *Pseudomonas* são os gentes causais mais comuns. Os patógenos menos comuns incluem espécies de *Ureaplasma*, *Mycobacterium tuberculosis* e espécies de *Brucella*, citomegalovírus ou *Cryptococcus* (pacientes com infecção pelo HIV)
  - Nos meninos antes da puberdade, *E. coli* é uma causa comum
  - Nas crianças, a epididimite pode representar uma resposta após infecção por enterovírus, adenovírus ou *Mycoplasma pneumoniae*.

Leitura sugerida

Doble A, Taylor-Robinson D, Thomas BJ *et al*. Acute epididymitis: a microbiological and ultrasonographic study. *Br J Urol*. 1989; 63:90–94.

Hawkins DA, Taylor-Robinson D, Thomas BJ *et al*. Microbiological survey of acute epididymitis. *Genitourin Med*. 1986; 62:342–344.

Wampler SM, Llanes M. Common scrotal and testicular problems. *Prim Care*. 2010; 37:613–626.

PROSTATITE

- **Definição**
  - A prostatite refere-se à inflamação histológica da próstata, embora o termo seja usado amplamente para descrever várias condições diferentes. O sistema de classificação dos National Institutes of Health Prostatitis Collaborative Network de 1999 reconhece quatro categorias de prostatite:
    - I. Prostatite bacteriana aguda: sintomas urogenitais agudos, com evidências de infecção bacteriana da próstata. A via de entrada é quase sempre a uretra ou a bexiga pelo ducto prostático, com refluxo intraprostático de urina e, algumas vezes, infecção concomitante da bexiga ou do epidídimo
    - II. Prostatite bacteriana crônica: sintomas urogenitais crônicos ou recorrentes com evidências de infecção bacteriana da próstata. A via de entrada é a mesma que a da prostatite bacteriana aguda
    - IIIA. Prostatite crônica/síndrome de dor pélvica crônica, inflamatória: sintomas urogenitais crônicos ou recorrentes com evidências de inflamação, porém sem infecção bacteriana da próstata
    - IIIB. Prostatite crônica/síndrome de dor pélvica crônica, não inflamatória: sintomas urogenitais crônicos ou recorrentes, sem qualquer evidência de inflamação ou infecção bacteriana da próstata
    - IV. Prostatite inflamatória assintomática: ausência de sintomas urogenitais; evidências de inflamação da próstata encontradas de modo incidental.
- **Quando suspeitar?**
  - A prostatite bacteriana aguda (classe I da OMS) manifesta-se por febre em picos, calafrios, mal-estar, mialgia, disúria, sintomas urinários irritativos (polaciúria, urgência, incontinência de urgência), dor pélvica ou perineal e urina turva. No exame, a próstata frequentemente está quente, firme, edemaciada e

hipersensível

- A prostatite bacteriana crônica (classe II da OMS) manifesta-se (em uma minoria de pacientes) por sintomas de infecção urinária recorrente (polaciúria, disúria, urgência) com isolamento repetido do mesmo microrganismo da urina, desconforto perineal e, em certas ocasiões, febre baixa.

  Entretanto, outros pacientes podem ser assintomáticos, com bactérias persistentes ou recorrentes na urina, que são identificadas de modo incidental durante uma investigação para dor abdominal/perineal/genital ou irritação/obstrução da bexiga
- A prostatite crônica/síndrome de dor pélvica crônica (PC/SDPC) manifesta-se por dor pélvica crônica durante pelo menos três dos 6 meses precedentes, na ausência de outras causas identificáveis. Apesar do nome, não se sabe ao certo se os sintomas podem ser atribuídos à próstata. A PC/SDPC de classe IIIA da OMS inclui pacientes com células inflamatórias nas secreções prostáticas, urina obtida após massagem da próstata ou líquido seminal. A classe IIIB da OMS inclui pacientes com prostatite crônica ou dor pélvica
- A prostatite inflamatória assintomática (classe IV da OMS) é habitualmente diagnosticada de modo incidental, durante uma biopsia de próstata ou durante a investigação de infertilidade ou câncer. A história natural da síndrome não está bem elucidada.

❑ Achados laboratoriais

- Prostatite bacteriana aguda (classe I da OMS)
  - Sangue: a leucocitose e o nível sérico elevado do antígeno prostático específico (PSA) confirmam o diagnóstico e devem ser seguidos de exame de toque retal
  - Urina: devem-se obter uma coloração de Gram e cultura da urina em todos os casos suspeitos. As bactérias que causam prostatite aguda são facilmente isoladas da urina (a massagem prostática está contraindicada para os casos de suspeita de prostatite aguda, visto que ela pode provocar sepse). A cultura revela, habitualmente, o microrganismo etiológico (a não ser que antibióticos tenham sido administrados recentemente)
  - Os microrganismos isolados são, em geral, aqueles que causam infecção urinária e uretrite: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Serratia* e *Staphylococcus aureus*
  - São encontrados leucócitos no sedimento urinário centrifugado da última porção de uma amostra de urina
- Prostatite bacteriana crônica (classe II da OMS)
  - O diagnóstico presuntivo depende da existência de sintomas urogenitais crônicos (> 3 meses) ou recorrentes, sobretudo se houver bacteriúria. O exame padrão para confirmação do diagnóstico é o teste de quatro copos de Meares-Stamey, que compara as contagens de colônias de bactérias em cultura nos primeiros 5 a 10 mℓ (uretral) e no jato médio (vesical) de amostras de urina, secreção prostática (obtida com massagem delicada da próstata durante 1 min) e os primeiros 5 a 10 mℓ de urina eliminada após massagem da próstata. Se o nível basal de bacteriúria for < 10^3/mℓ, deve-se suspeitar de prostatite bacteriana crônica quando a contagem de leucócitos na secreção prostática for superior a 12 por campo de grande aumento e confirmada se a contagem for superior a 20 por campo de grande aumento (a não ser que os leucócitos também estejam na amostra de urina vesical). Um método mais simples de "dois copos" compara as contagens de colônias de bactérias em culturas obtidas da amostra de urina do jato médio (seguida de massagem da próstata) com a urina eliminada após massagem da próstata. Esse método mais simples apresenta um valor preditivo positivo de 100% e negativo de 96%
  - As culturas da urina obtida após massagem da próstata ou das secreções prostáticas espremidas quase sempre são positivas para bactérias. O isolamento repetido do mesmo microrganismo com o passar do tempo confirma o agente etiológico
  - Limitação: *Chlamydia trachomatis* não cresce em cultura, de modo que a obtenção de resultados negativos em culturas de urina e de secreção prostática deve ser seguida de teste de ácido nucleico

para esse microrganismo

- Prostatite crônica/síndrome de dor pélvica crônica (classes IIIA e IIIB da OMS)
  - Deve-se efetuar urinálise em todo paciente com suspeita de prostatite. O achado de hematúria deve ser seguido de citologia da urina (para pesquisa de carcinoma *in situ* de bexiga), cistoscopia e exames de imagem das vias urinárias superiores
  - Deve-se solicitar também uma urinocultura para descartar a possibilidade de infecção urinária. Uma infecção urinária recorrente deve ser avaliada para prostatite bacteriana crônica (síndrome de classe II)
  - Embora a infecção bacteriana tenha sido implicada (particularmente na classe IIIA), nenhum agente foi consistentemente identificado por cultura ou pelo teste com reação da cadeia em polimerase (PCR). Além disso, existe pouca correlação entre as evidências histológicas de inflamação e a existência ou não de sintomas. O diagnóstico diferencial é de exclusão:
    - Não há febre baixa (que pode ocorrer na síndrome de classe II)
    - Não há hipertrofia, hipersensibilidade ou edema da próstata ao toque retal (como na síndrome de classe II)
    - Não existem sintomas sistêmicos nem neurológicos (como na uretrite, câncer urogenital, doença do sistema urinário, estenose uretral ou doença neurológica que afeta a bexiga).

Leitura sugerida

Gamé X, Vincendeau S, Palascak R *et al*. Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. *Eur Urol*. 2003; 43:702–705.

Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999; 282:236–237.

Nickel JC, Nyberg LM, Hennenfent M. Research guidelines for chronic prostatitis: consensus report from the first National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network. *Urology*. 1999:54:229–234.

Nickel JC, Shoskes D, Wang Y *et al*. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol*. 2006; 176:119–124.

Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*. 2006; 355:1690–1698.

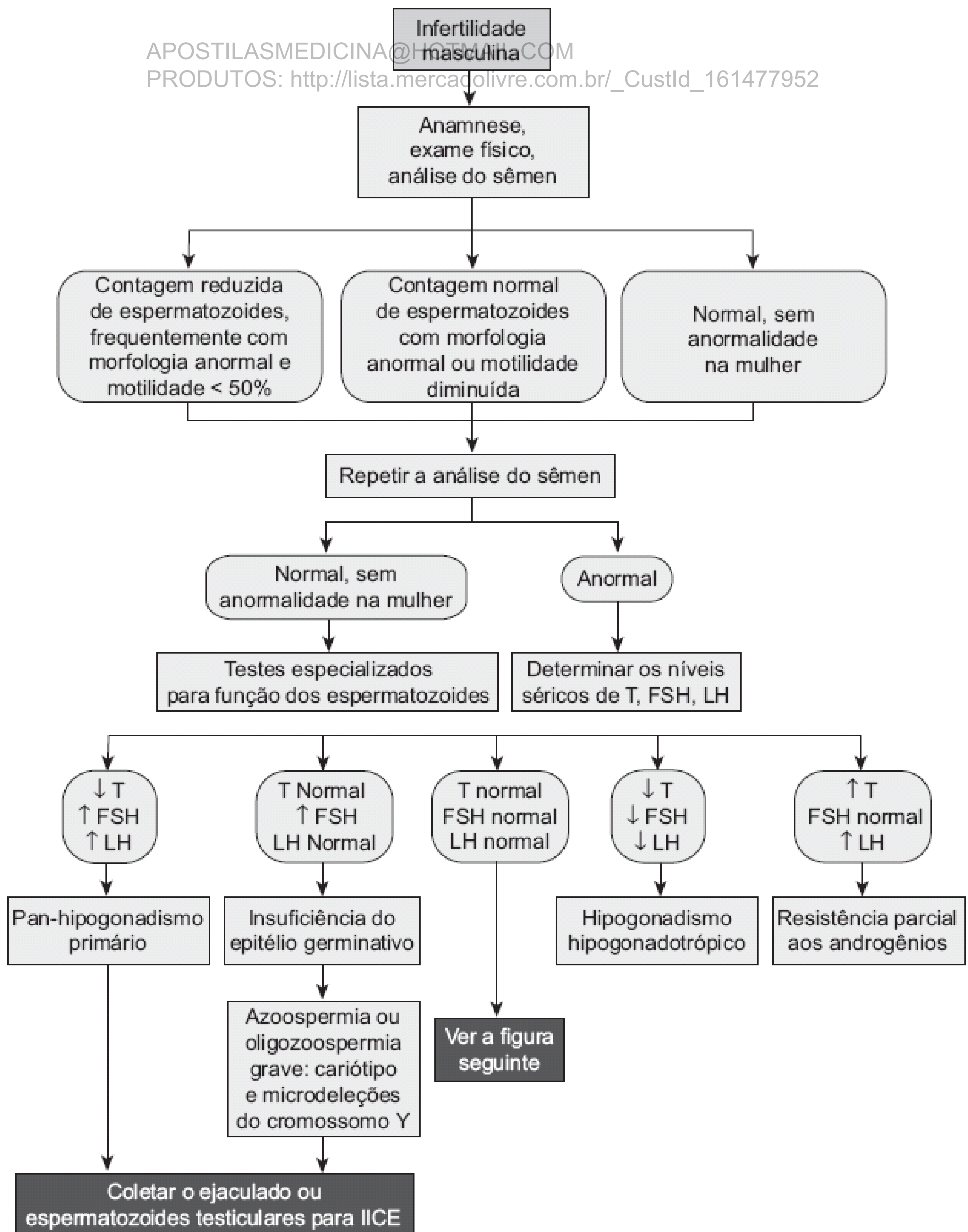


INFERTILIDADE

VISÃO GERAL

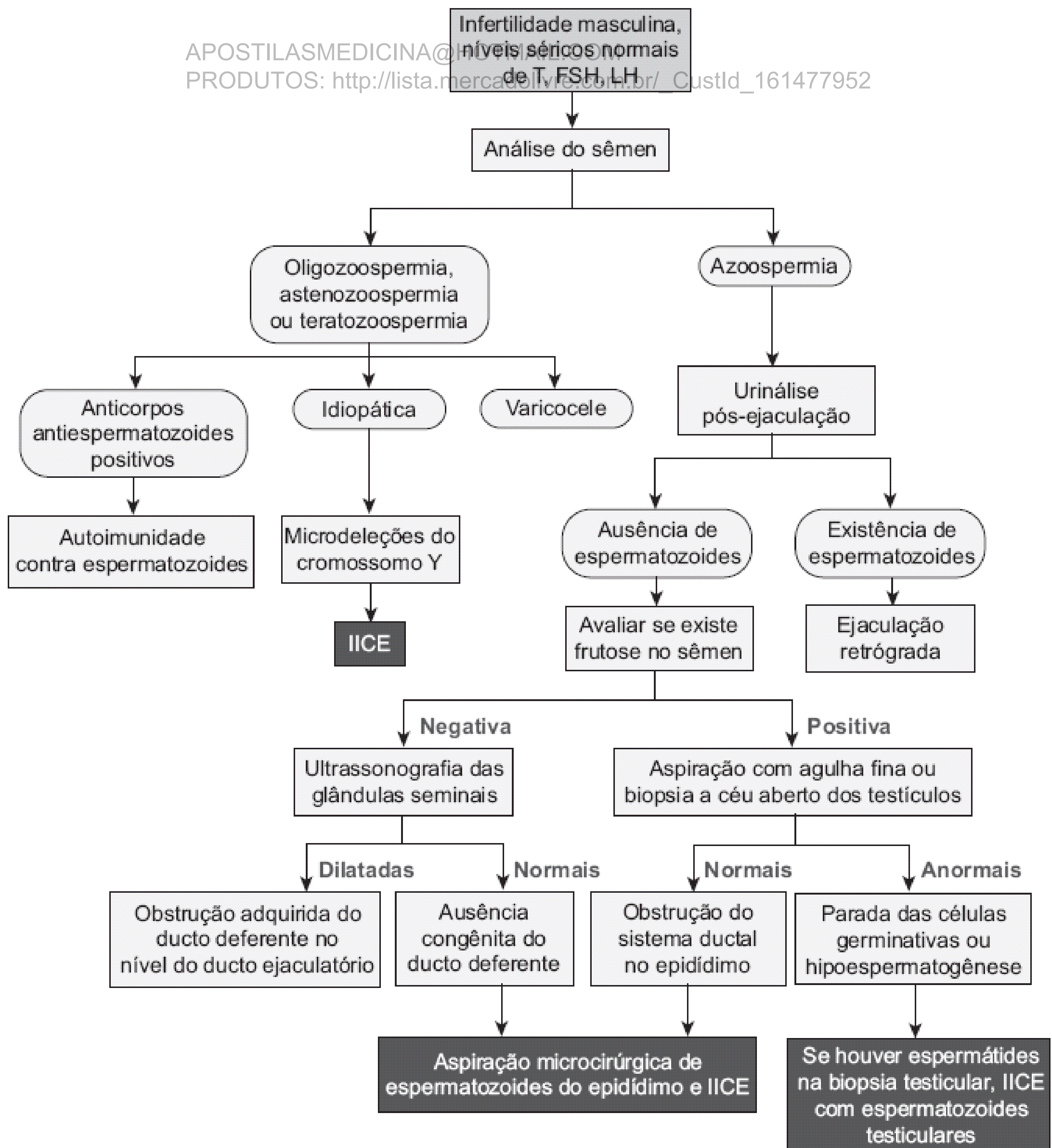
❑ Definição

- A infertilidade é definida como a incapacidade de conceber depois de 12 meses ou mais de relações sexuais regulares sem contracepção
- Para um casal com fertilidade normal, a probabilidade de não ocorrer gravidez no decorrer de 12 meses é de apenas 7%, ou seja, próximo ao percentual de 5% frequentemente usado como limiar para um erro estatístico de tipo 1 (neste caso, rejeitando falsamente a hipótese nula de fertilidade normal). A probabilidade de fertilidade diminui para 1% caso não ocorra gravidez depois de 3 anos de relações sexuais sem contracepção. Em uma metanálise de 25 levantamentos na população de 1991 a 2006, com 172.413 mulheres, a taxa de prevalência de infertilidade em 12 meses variou de 3,5 a 16,7% nos países mais desenvolvidos e de 6,9 a 9,3% nos países em desenvolvimento
- Para os casais que não foram capazes de conceber, apesar de 12 meses de relações sexuais sem contracepção, justifica-se a realização de uma avaliação padronizada de infertilidade de ambos os parceiros. A Figura 3.2 apresenta um algoritmo em duas partes para a avaliação sistemática do parceiro masculino



T, testosterona; FSH, hormônio foliculoestimulante; LH, hormônio luteinizante; IICE, injeção intracitoplasmática de espermatozoides.

A



T, testosterona; FSH, hormônio foliculoestimulante; LH, hormônio luteinizante; IICE, injeção intracitoplasmática de espermatozoides.

B

Figura 3.2 (**A**) Abordagem ao diagnóstico de infertilidade masculina. (De Swerdloff RS, Wang C. Evaluation of male infertility. In: Basow DS, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2013.)
(**B**) Abordagem ao diagnóstico de infertilidade masculina em pacientes com concentrações séricas hormonais normais.

- Embora exista uma relação incerta entre as anormalidades encontradas nos testes de infertilidade *versus* as causas efetivas de infertilidade, um estudo de base populacional relatou os seguintes resultados para todos os fatores de infertilidade (masculinos e femininos combinados):
  - Fatores masculinos: 23%
  - Distúrbios da ovulação: 18%

- Lesão tubária: 14%
- Endometriose: 9%
- Problemas relacionados com a relação sexual (p. ex., impotência): 5%
- Fatores cervicais: 3%
- Fatores não explicados: 28%

- Os fatores masculinos de infertilidade podem ser divididos em quatro categorias gerais, das quais as três primeiras são possíveis de serem identificadas por meio de diagnóstico laboratorial:
  - Doença dos testículos (defeitos primários, incluindo deleções do cromossomo Y) (30 a 40%)
  - Defeitos pós-testiculares (distúrbios do transporte de espermatozoides) (10 a 20%)
  - Hipogonadismo secundário (1 a 2%)
  - Idiopática (análise normal do sêmen, nenhuma outra causa aparente) (40 a 50%)
- Os fatores femininos de infertilidade podem ser divididos em quatro categorias gerais, das quais a primeira categoria e hiperprolactinemia tendem a ser identificadas por meio de diagnóstico laboratorial:
  - Distúrbios da ovulação (25%)
  - Bloqueio ou anormalidades das tubas uterinas (22%)
  - Endometriose (15%)
  - Aderências pélvicas, hiperprolactinemia e idiopática (38%).

Leitura sugerida

Hull MG, Glazner CM, Kelly NJ *et al*. Population study of causes, treatment and outcome of infertility. *Br Med J*. 1985; 91:1693–1697.

Swerdloff RS, Wang C. Evaluation of male infertility. In: Basow DS ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2013.

TESTÍCULOS, DOENÇAS DOS

❑ Definição

- A doença dos testículos consiste em defeitos testiculares primários, incluindo distúrbios congênitos e de desenvolvimento e doenças adquiridas. A doença dos testículos é responsável por 30 a 40% de todas as causas de infertilidade masculina.

❑ Quando suspeitar?

- Para um casal que apresenta infertilidade, a investigação no homem começa com anamnese, exame físico e análise padrão do sêmen. Em determinadas circunstâncias, exames mais especializados ajudam a estabelecer a etiologia. A detecção de aglutinação na análise inicial do sêmen sugere autoimunidade contra os espermatozoides, que deve ser confirmada pela pesquisa de autoanticorpos antiespermatozoides. A azoospermia na análise inicial e ausência de espermatozoides na urina concentrada pós-ejaculação sugerem um bloqueio, e justifica-se a determinação da frutose no sêmen
- Os distúrbios cromossômicos que afetam a fertilidade masculina incluem a síndrome de Klinefelter (XXY e variantes XXY/XY; XXXY), defeitos autossômicos e do cromossomo X e, sobretudo, microdeleções e substituições do cromossomo Y. Os distúrbios congênitos em nível gênico incluem anormalidades do receptor de androgênio ou pós-receptor, deficiência dos receptores ou da síntese de estrogênio, inativação do receptor no gene do receptor de hormônio foliculoestimulante (FSH) e distrofia miotônica. Os distúrbios de desenvolvimento incluem criptorquidismo e varicocele
- As doenças adquiridas que afetam a fertilidade masculina incluem câncer de testículo (com frequência crescente), doenças debilitantes (p. ex., insuficiência renal crônica, cirrose, desnutrição e anemia falciforme), doença celíaca e vários agentes infecciosos que provocam orquite (vírus da caxumba, vírus

ECHO, arborívus, *M. tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *N. gonorrohoeae* e *Chlamydia*)

- Outras causas incluem determinados fármacos – agentes alquilantes (p. ex., ciclofosfamida e clorambucila), antiandrogênios (p. ex., flutamida, ciproterona, bicalutamida, espironolactona), cetoconazol e cimetidina; radiação ionizante (doses baixas de apenas 0,015 Gy [15 rads] suprimem transitoriamente a espermatogênese, enquanto doses acima de 6 Gy [600 rads] provocam habitualmente azoospermia irreversível e infertilidade); toxinas ambientais (p. ex., chumbo, cádmio, mercúrio e determinados "desreguladores endócrinos", como certos inseticidas e fungicidas) e tabagismo.

❑ Achados laboratoriais

- Um teste positivo para autoanticorpos antiespermatozoides sugere autoimunidade contra os espermatozoides, que pode ser clinicamente significativa quando > 50% das células estão recobertas, e nos casos em que esses espermatozoides não conseguem penetrar no muco cervical pré-ovulatório humano ou existe comprometimento da capacidade de fertilização
- A frutose do sêmen baixa ou indetectável está associada à obstrução do ducto ejaculatório ou à ausência congênita do ducto deferente.

Leitura sugerida

Adamopoulos DA, Lawrence DM, Vassilopoulos P *et al*. Pituitary-testicular interrelationships in mumps orchitis and other viral infections. *Br Med J*. 1978; 1:1177–1180.

Bronson R, Cooper G, Rosenfeld D. Sperm antibodies: their role in infertility. *Fertil Steril*. 1984; 42:171–183.

Carlson HE, Ippoliti AF, Swerdloff RS. Endocrine effects of acute and chronic cimetidine administration. *Dig Dis Sci*. 1981; 26:428–432.

Rowley MJ, Leach DR, Warner GA *et al*. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res*. 1974; 59:665–678.

Vine MF, Margolin BH, Morrison HI *et al*. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1994; 61:35–43.

ESPERMATOZOIDES, DISTÚRBIOS DO TRANSPORTE DE

❑ Definição

- Os distúrbios do transporte de espermatozoides envolvem anormalidades em locais de importância crítica ao longo do sistema genital masculino (epidídimo ou ducto deferente) ou disfunção ejaculatória.

❑ Quando suspeitar?

- Para um casal que apresenta infertilidade, os achados de azoospermia na análise padrão inicial do sêmen, com testículos de tamanho normal e níveis séricos normais de testosterona, FSH e hormônio luteinizante (LH) na investigação do homem, justificam a pesquisa de ejaculação retrógrada com amostra de urina pós-ejaculatória. Se não houver espermatozoides na amostra de urina, o paciente apresenta azoospermia obstrutiva ou comprometimento da espermatogênese. A determinação da frutose do sêmen constitui a próxima etapa para diferenciar obstrução do epidídimo da obstrução ou ausência do ducto deferente.

❑ Achados laboratoriais

- Se houver frutose no sêmen, é provável que haja obstrução do epidídimo; entretanto, deve-se considerar a realização de aspiração com agulha fina ou biopsia aberta dos testículos para confirmar uma histologia testicular normal. Se a análise histológica for anormal, o diagnóstico é de parada das células germinativas ou hipoespermatogênese
- Se não houver frutose no sêmen, é provável que haja obstrução ou ausência do ducto deferente, e a ultrassonografia das glândulas seminais possibilita diferenciar a obstrução adquirida (glândulas seminais dilatadas) da ausência congênita (glândulas seminais normais).

As causas de obstrução adquirida do ducto deferente incluem infecção (gonorreia, *Chlamydia*, tuberculose) e ligadura (ou seja, vasectomia). Apenas 2% dos homens inférteis apresentam ausência congênita do ducto deferente, principalmente devido a mutações do gene do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), embora outros achados típicos de fibrose cística estejam ausentes. As discinesias ciliares primárias (que acometem a função e o transporte ciliares) formam um grupo geneticamente diverso de defeitos congênitos, que levam ao transporte anormal dos espermatozoides no ducto deferente.

Leitura sugerida

Munro NC, Currie DC, Lindsay KS *et al*. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*. 1994; 49:684–687.

Patrizio P, Asch RH, Handelin B *et al*. Aetiology of congenital absence of vas deferens: genetic study of three generations. *Hum Reprod*. 1993; 8:215–220.

Wilton LJ, Teichtahl H, Temple-Smith PD *et al*. Young's syndrome (obstructive azoospermia and chronic sinobronchial infection): a quantitative study of axonemal ultrastructure and function. *Fertil Steril*. 1991; 55:144–151.

ESTADO PÓS-VASECTOMIA

❑ Definição

- Após a realização de vasectomia, são realizadas várias análises do sêmen por um período definido de tempo para estabelecer o sucesso ou o fracasso do procedimento. A constatação de azoospermia em uma amostra de sêmen constitui uma evidência definitiva de vasectomia bem-sucedida.

❑ Quem deve ser avaliado?

- Cerca de quatro em cada cinco pacientes pós-vasectomia apresentam azoospermia depois de 3 meses e 20 ejaculações. Entretanto, esse período será mais curto se as ejaculações forem mais frequentes ou se o paciente for mais idoso
- Em uma baixa porcentagem de casos, os pacientes pós-vasectomia apresentam consistentemente evidências de espermatozoides imóveis, refletindo, possivelmente, um atraso indevido entre a ejaculação e o exame laboratorial. A repetição do teste depois de 1 e 2 meses pode confirmar a azoospermia, porém o achado contínuo de espermatozoides imóveis raros nessa ocasião provavelmente não tem importância clínica.

❑ Achados laboratoriais

- Deve-se examinar uma amostra recente na microscopia de contraste de fase direta (25 a 50 campos de grande aumento). Se nenhum espermatozoide for visualizado na lâmina inicial, deve-se examinar uma amostra centrifugada
- Se houver espermatozoides móveis 3 meses depois do procedimento, e caso tenham ocorrido mais de 20 ejaculações, deve-se considerar o fracasso da vasectomia.

Leitura sugerida

Barone MA, Nazerali H, Cortes M *et al*. A prospective study of time and number of ejaculations to azoospermia after vasectomy by ligation and excision. *J Urol*. 2003; 170:892–896.

Griffin T, Tooher R, Nowakowski K *et al*. How little is enough? The evidence for post-vasectomy testing. *J Urol*. 2005; 174:29–36.

Sharlip ID, Belker AM, Honig S *et al*. Vasectomy: AUA guideline. www.auanet.org/education/guidelines/vasectomy.cfm

OVULAÇÃO, DISTÚRBIOS DA

❑ Definição

- Como grupo, os distúrbios da ovulação caracterizam-se por ovulação infrequente (oligo-ovulação) ou ausente (anovulação). Em ambos os distúrbios, o número de oócitos disponíveis para fertilização apresenta-se reduzido. Os distúrbios da ovulação são responsáveis por 25% de todas as causas de infertilidade feminina.

❑ Quando suspeitar?

- As candidatas são mulheres de 16 a 40 anos de idade que se queixam de menstruações irregulares ou ausentes (amenorreia) e molimina irregulares ou ausentes (dor à palpação das mamas, dismenorreia, distensão). As causas prováveis consistem em gravidez, oligo-ovulação (> 36 dias entre os ciclos menstruais) ou anovulação (> 3 a 6 meses sem menstruação). As pacientes com anovulação são classificadas pela OMS da seguinte maneira:
  - OMS1: hipogonadotrópicas hipoestrogênicas (15%)
  - OMS2: normogonadotrópicas normoestrogênicas (80%)
  - OMS3: hipergonadotrópicas hipoestrogênicas (5%).

❑ Achados laboratoriais

- Classe 1 da OMS: os níveis de FSH estão baixos ou normais baixos, enquanto o nível sérico de estradiol está baixo devido à secreção hipotalâmica diminuída de hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) ou falta de responsividade da hipófise ao GnRH
- Classe 2 da OMS: os níveis de FSH e de estradiol estão normais. A maioria das pacientes com anovulação pertence a esse grupo, com sintomas adicionais heterogênios que incluem obesidade, hiperandrogenismo bioquímico ou clínico e resistência à insulina. Os exames de acompanhamento devem incluir determinação dos níveis séricos de prolactina, hormônio tireoestimulante (TSH) e T_4. Ocorrem anormalidades da tireoide em até 4% das pacientes com infertilidade. Naquelas com sinais de hirsutismo, a investigação diagnóstica deve incluir a determinação dos níveis séricos de testosterona e a desidroepiandrosterona (sulfato de DHEA). Esse grupo inclui pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOPC), das quais 70% apresentam níveis elevados de testosterona livre. Um exame adicional para a SOPC consiste no teste de tolerância à glicose de 2 h, que examina os níveis de insulina e de glicose após a administração de um *bolus* de glicose de 75 g
- Classe 3 da OMS: o nível de FSH apresenta-se elevado. Nas pacientes com elevação do FSH e cariótipo normal, deve-se considerar o diagnóstico de resistência ovariana (forma folicular) ou insuficiência ovariana prematura (ausência de folículos ovarianos no início da menopausa). Nas pacientes com menos de 30 anos de idade que apresentam níveis elevados de FSH, deve-se efetuar uma análise do cariótipo para pesquisa de síndrome de Turner (X0) ou mulheres XY com disgenesia gonadal.

Leitura sugerida

Davis J, Segars J. Menstruation and menstrual disorders: anovulation. *Glob Libr Women's Med*. (ISSN: 1756–2228); 2009; doi: 10.3843/GLOWM.10296

HIPERPROLACTINEMIA

❑ Definição

- A hiperprolactinemia refere-se à concentração sérica de prolactina anormalmente alta em mulheres de idade fértil. Uma vez descartada a possibilidade de gravidez, a hiperprolactinemia representa 10 a 20% dos casos de amenorreia.

❑ Quando suspeitar?

- Nas mulheres no período pré-menopausa, a hiperprolactinemia causa hipogonadismo, que se manifesta por infertilidade, oligomenorreia ou amenorreia e, com menos frequência, por galactorreia. O mecanismo

envolve a inibição do LH e, possivelmente, do FSH também por meio de inibição da liberação do GnRH. Nessas pacientes, as manifestações de hipogonadismo hiperprolactinêmico correlacionam-se diretamente com as concentrações séricas de prolactina. Na maioria dos laboratórios de análises clínicas, uma concentração sérica de prolactina acima de 15 a 20 ng/mℓ (15 a 20 μg/ℓ) é considerada anormalmente alta para mulheres de idade fértil.

❑ **Achados laboratoriais (mulheres no período pré-menopausa)**

- 20 a 50 ng/mℓ (20 a 50 μg/ℓ): hiperprolactinemia leve, causando secreção insuficiente de progesterona e fase lútea curta do ciclo menstrual. Pode haver infertilidade, apesar da ausência de anormalidades do ciclo menstrual. Essas pacientes representam cerca de 20% das mulheres avaliadas por causa de infertilidade
- 50 a 100 ng/mℓ (50 a 100 μg/ℓ): hiperprolactinemia moderada, provocando amenorreia ou oligomenorreia
- 100 ng/mℓ (> 100 μg/ℓ): associada a hipogonadismo franco, secreção subnormal de estradiol e suas consequências, incluindo amenorreia, ondas de calor e ressecamento da vagina.

Leitura sugerida

Corenblum B, Pairaudeau N, Shewchuk AB. Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. *Obstet Gynecol*. 1976; 47:486–488.

CAPÍTULO 4

Distúrbios do Sistema Nervoso Central

Juliana G. Szakacs

Distúrbios congênitos do SNC
- Defeitos do tubo neural

Distúrbios neoplásicos do SNC
- Envolvimento leucêmico do sistema nervoso central
- Envolvimento linfomatoso do sistema nervoso central
- Tumor cerebral
- Tumor da medula espinal
- Tumor do glomo jugular (paraganglioma jugulotimpânico)

Doenças autoimunes do SNC
- Esclerose múltipla
- Insuficiência autônoma autoimune primária
- Síndrome de Guillain-Barré

Infecções do sistema nervoso central
- Abscessos do sistema nervoso central
- Encefalite
- Meningite

Síndromes paraneoplásicas que comprometem o SNC
- Miastenia gravis
- Síndrome miastênica de Lambert-Eaton

Transtornos associados a déficits neurológicos focais (neuropatias)
- Hemianopsia, bitemporal
- Mononeuropatia
- Neuralgia do trigêmeo (tic douloureux)
- Neuropatia autônoma
- Neuropatia de nervo craniano, múltipla
- Neuropatia retrobulbar (neurite óptica)
- Oftalmoplegia
- Paralisia do nervo oculomotor
- Paralisia facial (paralisia de Bell)
- Polineuropatia (neurite/neuropatia múltipla)
- Polineuropatia diabética
- Pseudotumor cerebral

Transtornos da cognição e demência
- Deficiência intelectual
- Demência
- Demência com corpúsculos de Lewy

Demência da doença de Parkinson
Demência frontotemporal
Demência vascular
Doença de Alzheimer
Doença de Huntington

Transtornos de alteração do estado mental

Coma e torpor
Convulsões
Delirium
Síndrome de Reye (encefalopatia tóxico-metabólica aguda)

Transtornos do movimento

Coreia de Sydenham
Distonia
Doença de Huntington
Doença de Parkinson
Esclerose lateral amiotrófica
Paralisia cerebral
Paralisia supranuclear progressiva
Síndrome das pernas inquietas
Síndrome de Lesch-Nyhan
Síndrome de Tourette
Tremor essencial

Traumatismo e distúrbios vasculares do SNC

Acidente vascular cerebral
Aneurisma sacular
Embolia cerebral
Encefalopatia hipertensiva
Hematoma subdural
Hemorragia epidural aguda
Hemorragia intracerebral
Infarto da medula espinal
Traumatismo do sistema nervoso central
Tromboflebite do seio cavernoso
Trombose de seio ou veia cerebral
Vasculite do SNC

Nessa 10ª edição, este capítulo foi atualizado para apresentar a investigação laboratorial das doenças neurológicas com base nas manifestações clínicas iniciais e ampliado para fornecer um diagnóstico diferencial completo. Convém lembrar que muitos distúrbios apresentam manifestações iniciais superpostas e será feita uma referência cruzada, quando possível. A avaliação do sistema nervoso demanda abordagem multidisciplinar ao paciente, e, quando apropriado, foram incluídos achados clínicos pertinentes, procedimentos radiológicos e exames laboratoriais para ajudar no estabelecimento do diagnóstico. Para visualizar as figuras indicadas neste capítulo, acesse http://gen-io.grupogen.com.br.



DISTÚRBIOS CONGÊNITOS DO SNC

DEFEITOS DO TUBO NEURAL

❑ Definição

Os defeitos do tubo neural (DTN) são consequentes à ausência de fechamento do tubo neural embrionário. Depois das malformações cardíacas, constituem a segunda causa principal de anomalias congênitas. A suplementação de ácido fólico para todas as gestantes diminuiu substancialmente a incidência de DTN nos EUA. Os defeitos do tubo neural incluem desde os mais graves (anencefalia) até defeitos leves (espinha bífida) (ver Figura 4.1 *online*).

❑ Apresentação clínica

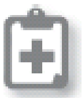
Os fatores de risco para DTN incluem déficit de ácido fólico, uso de determinados fármacos (ácido valproico, carbamazepina e metotrexato), diabetes melito, obesidade e hipertermia. Fatores genéticos podem estar associados aos DTN, e fetos com DTN apresentam taxa elevada de anormalidades do cariótipo. A trissomia do 18 constitui a anormalidade cromossômica mais frequentemente encontrada nos DTN.[1]

❑ Achados laboratoriais

A pesquisa de defeitos do tubo neural em todas as gestantes deve incluir a determinação dos níveis de alfafetoproteína (AFP) no soro materno. A triagem deve ser realizada entre a 15ª e a 20ª semanas, e os resultados são expressos como múltiplos da mediana (MoM) para cada semana gestacional. Valores superiores de 2,0 a 2,5 MoM são anormais. A AFP é mais confiável para defeitos do tubo neural abertos, e foi relatada uma taxa de detecção de anencefalia de até 95%.[2] É preciso ter cuidado na interpretação dos resultados desse exame, visto que ele é afetado pela idade gestacional, pelo peso materno, pela ocorrência de diabetes gestacional, por gestações múltiplas e pela raça. Além do exame laboratorial, a ultrassonografia constitui um excelente meio de identificação de DTN.

Referência

1. Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJ *et al*. Prenatally diagnosed neural tube defects: ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *Am J Med Genet*. 1998; 77:317.
2. Wang ZP, Li H, Hao LZ *et al*. The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2009; 29:960.



DISTÚRBIOS NEOPLÁSICOS DO SNC

ENVOLVIMENTO LEUCÊMICO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Ver Capítulo 6, Distúrbios Hematológicos.

❑ Achados laboratoriais

A hemorragia intracraniana constitui a principal causa de morte na leucemia (pode ser intracerebral, subaracnóidea ou subdural). É mais frequente quando a contagem de leucócitos é superior a 100.000/μl, bem como nos casos de rápida elevação da contagem de leucócitos, sobretudo nas crises blásticas. A contagem de plaquetas está frequentemente diminuída. Em geral, há evidências de sangramento em outros locais. Na necropsia, o tumor pode ser identificado na aracnoide-máter, nas meninges e nas regiões perivasculares (ver Figura 4.2 *online*).

A avaliação do líquido cerebrospinal pode ser diagnóstica. É possível haver hemorragia intracraniana e infiltração de células leucêmicas nas meninges e no líquido. O SNC é acometido em 5% dos pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) por ocasião do diagnóstico e constitui o principal local de recidiva. A reação da cadeia da polimerase é usada para detectar células residuais mínimas que não são identificadas morfologicamente. O comprometimento do líquido cerebrospinal (LCS) pela leucemia mieloide aguda (LMA) é menos comum do que pela LLA e pela leucemia linfoblástica crônica (LLC), e as leucemias plasmocitoides são muito raras.[1]

O LCS pode apresentar uma pressão de abertura aumentada e níveis de proteína elevados. A glicose pode estar diminuída em < 50% quando comparada com o nível de glicemia. Podem ser identificadas células anormais por técnicas citoquímicas, imuno-histoquímicas, imunofluorescentes ou de citometria de fluxo para ajudar a estabelecer o diagnóstico de leucemia. São encontradas células malignas em 60 a 80% dos pacientes com envolvimento das meninges.[2]

A avaliação do LCS também pode ajudar a identificar complicações de infecção meníngea (p. ex., por várias bactérias e fungos oportunistas).

Referência

1. Peterson BA, Brunning RD, Bloomfield CD *et al*. Central nervous system involvement in acute nonlymphocytic leukemia. A prospective study of adults in remission. *Am J Med*. 1987;83:464.
2. Shihadeh F, Reed V, Faderl S *et al*. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer*. 2012; 118:112.

ENVOLVIMENTO LINFOMATOSO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Ver o Capítulo 6, Distúrbios Hematológicos.

❑ Achados laboratoriais

A avaliação citológica do LCS pode fornecer achados diagnósticos suficientes para evitar a biopsia cerebral em alguns pacientes. As meninges estão acometidas em < 30% dos pacientes com linfoma maligno. O envolvimento é mais prevalente no linfoma difuso de grandes células "histiocítico", linfoblástico e imunoblástico e ocorre em 30 a 50% dos indivíduos com linfoma de Burkitt e em 15 a 20% dos pacientes com linfoma não Hodgkin.[1] A doença de Hodgkin raramente acomete o SNC.

O exame do LCS frequentemente revela níveis elevados de proteína e pleocitose com predomínio de linfócitos. O nível de glicose está habitualmente normal, porém pode estar diminuído quando existe acometimento leptomeníngeo. As células anormais detectadas no LCS podem ser diferenciadas por imuno-histoquímica, imunofluorescência ou citometria de fluxo. A PCR também pode ser usada para identificação da clonalidade. A demonstração de linfócitos neoplásicos no LCS no exame citológico ou na citometria de fluxo é suficiente para o diagnóstico de linfoma do SNC.[2]

Referência

1. Fischer L, Martus P, Weller M *et al*. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology*. 2008; 71:1102.
2. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ *et al*. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23:5034.

TUMOR CEREBRAL

❑ Definição

Os tumores cerebrais constituem um grupo diverso de neoplasias, tanto benignas quanto malignas, com taxas de crescimento e sintomas variáveis. Um grande número de lesões expansivas dentro da abóbada intracraniana consiste em lesões metastáticas, que se originam de neoplasias malignas em outros órgãos, ou hematológicas (leucemia ou linfoma).

❑ Apresentação clínica

Os pacientes podem apresentar cefaleia, convulsões, náuseas, vômitos, síncope, disfunção cognitiva, fraqueza, perda da sensação e afasia. A suspeita de neoplasia intracraniana deve ser seguida de avaliação neurológica e exames de neuroimagem, incluindo TC, RM, PET e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT).[1] O diagnóstico definitivo de lesão expansiva intracraniana é estabelecido por biopsia. A avaliação do tecido tumoral em corte congelado ou esfregaço pode ser realizada no centro cirúrgico, o que possibilita ao neurocirurgião prosseguir com uma ressecção definitiva, quando possível (ver Figura 4.3 *online*).

❑ Achados laboratoriais

A avaliação do LCS pode ajudar no estabelecimento do diagnóstico. O LCS é habitualmente transparente; todavia, em determinadas ocasiões, revela xantocromia ou pode ser francamente sanguinolento se houver hemorragia intratumoral. É possível que a contagem de leucócitos esteja aumentada para ≤ 150/µl em até 75% dos pacientes e normal em outros. O nível de proteína está habitualmente aumentado. A proteína encontra-se especialmente elevada

no meningioma do sulco olfatório ou no neuroma do acústico.

Podem ser encontradas células tumorais em até 40% dos pacientes com todos os tipos de tumores sólidos, porém a incapacidade de encontrar células malignas não descarta a possibilidade de neoplasia.[2] É possível observar leucócitos atípicos na leucemia ou no linfoma. Antígenos/marcadores tumorais podem indicar a origem de alguns tumores metastáticos. Há a possibilidade de a glicose estar diminuída na presença de células. Bandas oligoclonais, que são inespecíficas, podem ser identificadas em pacientes com tumor.

Os gliomas do tronco encefálico, que tipicamente são encontrados na infância, estão habitualmente associados a um LCS normal. Em geral, o LCS está normal na "síndrome diencefálica" de lactentes devido à glioma do hipotálamo.

Referência

1. Sun D, Liu Q, Liu W *et al.* Clinical application of 201Tl SPECT imaging of Brain tumors. *J Nucl Med.* 2000; 41:5.
2. Marton KI, Gean AD. The spinal tap: a new look at an old test. *Ann Intern Med.* 1986; 104:840.

TUMOR DA MEDULA ESPINAL

❑ Definição

Os tumores da medula espinal ocorrem no parênquima da medula espinal ou nas membranas adjacentes. Podem ser primários ou metastáticos. Os tumores da medula espinal primários representam 2 a 4% de todos os tumores primários do SNC. Os tumores extradurais são habitualmente metastáticos e podem causar compressão da medula espinal.[1] Os tumores que se originam na dura-máter, fora da medula espinal, são denominados intradurais/extramedulares e compreendem os tumores da bainha nervosa e os meningiomas. Os tumores que ocorrem na própria medula espinal são denominados tumores intramedulares, predominantemente gliomas (astrocitomas ou ependimomas).[2,3]

❑ Apresentação clínica

Os pacientes apresentam sintomas progressivos, que variam de acordo com a localização da compressão da medula espinal e das raízes nervosas espinais. Os sintomas incluem desde dor até perda da sensibilidade ou da função motora e sensibilidade diminuída ao calor ou ao frio e disfunção intestinal ou vesical.

❑ Achados laboratoriais

A avaliação do LCS revela aumento da proteína. O nível pode estar muito elevado e está associado à xantocromia, quando há bloqueio do espaço subaracnóideo. A concentração de proteína está mais elevada com bloqueio completo nos tumores da medula espinal localizados em níveis mais baixos. Pode-se demonstrar a presença de células tumorais. O diagnóstico definitivo é estabelecido no exame histológico na biopsia (ver Figura 4.4 *online*).

Referência

1. Duong LM, McCarthy BJ, McLendon RE *et al*. Descriptive epidemiology of malignant and nonmalignant primary spinal cord, spinal meninges, and cauda equina tumors, United States, 2004–2007. *Cancer*. 2012; 118(17):4220–4227.
2. Kim MS, Chung CK, Choe G *et al*. Intramedullary spinal cord astrocytoma in adults: postoperative outcome. *J Neurooncol.* 2001; 52:85.
3. Reimer R, Onofrio BM. Astrocytomas of the spinal cord in children and adolescents. *J Neurosurg*. 1985;63:669.

TUMOR DO GLOMO JUGULAR (PARAGANGLIOMA JUGULOTIMPÂNICO)

❑ **Definição**

Esse tumor origina-se dos paragânglios jugulares e timpânicos na orelha e constitui o tumor mais comum da orelha média.[1] Trata-se de um tumor vascular de crescimento lento, com suprimento sanguíneo proveniente da artéria carótida externa e/ou interna.

❑ **Apresentação clínica**

É mais comum em mulheres e pode resultar em perda auditiva com pulsação/tinido na orelha, tontura e otalgia.

❑ **Achados laboratoriais**

O diagnóstico é estabelecido pelo exame neurofisiológico e por TC ou RM. Devem-se efetuar exames de sangue e de urina para investigação endócrina (metanefrinas fracionadas urinárias e/ou plasmáticas e catecolaminas). A avaliação do LCS pode revelar aumento da proteína.

Referência

1. Michaels L, Soucek S, Beale T *et al*. Jugulotympanic paraganglioma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics Head and Neck Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 2005:362–366.



DOENÇAS AUTOIMUNES DO SNC

ESCLEROSE MÚLTIPLA

❑ **Definição**

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória do cérebro e da medula espinal que resulta em perda da mielina e isolamento dos neurônios. Trata-se da doença desmilienizante autoimune mais comum do SNC.

❑ **Apresentação clínica**

Os pacientes apresentam episódios distintos de déficits neurológicos separados a intervalos de tempo. A esclerose múltipla é causada por desmielinização inflamatória de focos distintos de substância branca, que estão separados a distância. As mulheres têm duas vezes mais tendência a ser afetadas do que os homens, e a doença é rara em crianças ou em pacientes com > 50 anos de idade. Na necropsia, o exame histológico do encéfalo revela áreas multifocais de desmielinização, com perda de oligodendrócitos e tecido cicatricial astroglial (ver Figura 4.5 *online*). O diagnóstico não deve ser estabelecido apenas pela avaliação do líquido cerebrospinal (LCS), a não ser que haja *múltiplas lesões clínicas ao longo do tempo* (identificadas pela história clínica) e em *diversas localizações anatômicas* (identificadas por RM, potenciais evocados ou pelo exame físico). O diagnóstico de EM é mais comumente estabelecido utilizando os critérios de McDonald, que passaram por uma recente revisão e exigem os achados tanto da RM quanto do LCS para o diagnóstico definitivo.[1,2]

❑ **Achados laboratoriais**

São observadas alterações do LCS em mais de 90% dos pacientes com EM.[3] A pressão de abertura e os níveis de glicose e de albumina estão normais, e a contagem de leucócitos é normal em dois terços dos pacientes. Menos de 5% dos pacientes têm contagens de leucócitos > 50/µl. As células predominantes consistem em linfócitos T. Existem dois exames importantes do LCS que são positivos na EM: bandas oligoclonais (BOC) e índice de IgG.[1]

❑ **Bandas oligoclonais de IgG**

A análise qualitativa de IgG no LCS não concentrado é o exame isolado que mais fornece informações. Apresenta sensibilidade e especificidade superiores à análise quantitativa de IgG. Pode-se estabelecer um diagnóstico de EM quando são encontradas bandas oligoclonais no LCS, que não são observadas no soro, constituindo um achado consistente com a síntese intratecal. O teste é mais bem realizado por meio de focalização isoelétrica (IEF) com imunodetecção por *blotting* ou fixação executada com amostra de soro simultânea em pista adjacente, contendo controles positivo e negativo. O exame diagnóstico irá mostrar um dos cinco padrões de coloração reconhecidos de

bandas oligoclonais:[4,5]

- Tipo 1: ausência de bandas oligoclonais de IgG (BOC) nas amostras de LCS e soro
- Tipo 2: BOC no LCS, mas não no soro, indicando síntese intratecal de IgG
- Tipo 3: BOC no LCS com BOC adicionais idênticas no LCS e no soro, porém ainda indicando síntese intratecal de IgG
- Tipo 4: BOC idênticas no LCS e no soro, revelando uma reação imune sistêmica com barreira hematencefálica normal ou anormal e transferência passiva de BOC para o LCS
- Tipo 5: bandas monoclonais no LCS e no soro, apontando a presença de gamopatia monoclonal.

Se os resultados não forem esclarecedores, forem negativos ou mostrarem apenas uma única banda na IEF, e a suspeita clínica de EM for alta, a punção lombar e o exame do LCS devem ser repetidos. Noventa por cento dos pacientes com EM apresentam BOC no LCS, das quais pelo menos duas *não* são encontradas na amostra de soro examinada simultaneamente. Raramente, pacientes com EM apresentam níveis normais de imunoglobulinas no LCS sem bandas oligoclonais de IgG. São também observados resultados positivos em 10% ou menos dos pacientes com doença neurológica não inflamatória (p. ex., carcinomatose meníngea, infarto cerebral) e em 40% ou menos dos pacientes com distúrbios inflamatórios do SNC (p. ex., neurossífilis, encefalite viral, encefalite progressiva da rubéola, pan-encefalite esclerosante subaguda, meningite bacteriana, toxoplasmose, meningite criptocócica, neuropatias inflamatórias e tripanossomíase).

Não existe nenhuma correlação conhecida entre as BOC e a gravidade, a duração e a evolução da EM, e as BOC persistem durante a remissão. No tratamento com esteroides, a prevalência de BOC pode ser reduzida em 30 a 50%. A análise das cadeias leves pode ajudar nos casos de padrões equívocos de IgG oligoclonal.[4,5]

Índice de IgG

Na EM, o nível de imunoglobulinas, predominantemente IgG, está elevado no LCS em relação a outras proteínas. Esse achado é expresso como índice de IgG (o valor normal é < 0,66). Trata-se de uma indicação de síntese de IgG no SNC. O aumento na *produção* de IgG é expresso como razão entre albumina do LCS e do soro para descartar a possibilidade de elevação dos níveis de IgG em consequência de ruptura da barreira hematencefálica. Noventa por cento dos pacientes com EM apresentam um índice superior a 0,7. Os níveis de IgM e IgA do LCS também podem estar aumentados, porém não são úteis para o diagnóstico.[1,3]

Não existe correlação entre o nível de IgG do LCS e a duração, a atividade ou a evolução da EM. Os níveis de IgG também podem estar aumentados em outras doenças desmielinizantes inflamatórias (p. ex., neurossífilis e síndrome de Guillain-Barré aguda), em 5 a 15% dos pacientes com doenças neurológicas diversas e em alguns indivíduos normais. A mielografia recente invalida o exame. A taxa de síntese de IgG no LCS (3,3 mg/dia) está aumentada em 90% dos pacientes com EM e em 4% dos sem EM.[3] A reação da cadeia da polimerase revela expansão de clones de linfócitos B.

Outros exames úteis

O achado da *proteína básica de mielina* indica destruição recente da mielina. Os níveis dessa proteína estão aumentados em 70 a 90% dos pacientes com EM durante uma exacerbação aguda e habitualmente retornam ao normal em 2 semanas. Um resultado fracamente reativo (4 a 8 ng/ml) indica uma lesão ativa de > 1 semana. O valor normal é inferior a 1 ng/ml. A proteína básica da mielina mostra-se útil no acompanhamento da evolução da EM, mas não no rastreamento; pode ser valiosa no início da evolução da EM, antes do aparecimento das BOC ou em cerca de 10% dos pacientes que não desenvolvem essas bandas. Não é preditiva de progressão.[1] Está frequentemente elevada em outras causas de desmielinização e destruição tecidual (p. ex., meningoencefalite, leucodistrofias, encefalopatia metabólica, acometimento do SNC por lúpus eritematoso sistêmico, tumor cerebral, traumatismo cranioencefálico, esclerose lateral amiotrófica, irradiação craniana e quimioterapia intratecal, bem como em 45% dos pacientes com acidente vascular encefálico recente) e em outros distúrbios (p. ex., diabetes melito, insuficiência renal crônica, vasculite, carcinoma da vasculite, doenças por imunocomplexos e doenças do pâncreas). Ocorre elevação falsa na contaminação do LCS por sangue. A proteína básica da mielina está associada a determinados antígenos de histocompatibilidade (p. ex., pacientes caucasianos com antígenos B7 e Dw2).[2]

O *índice de albumina* (razão entre albumina no soro e no LCS) é uma medida da integridade da barreira

hematencefálica. O uso desse índice pode evitar uma interpretação errada da falsa elevação do nível de IgG no LCS. Um aumento indica contaminação do LCS por sangue (p. ex., punção traumática) ou aumento da permeabilidade da barreira hematencefálica (p. ex., adultos mais velhos, obstrução da circulação liquórica, diabetes melito, acometimento do SNC por lúpus eritematoso sistêmico, SGB, polineuropatia, espondilose cervical).[1]

O nível de *proteína total no LCS* está habitualmente normal ou pode estar discretamente elevado em aproximadamente 25% dos pacientes; não constitui um exame muito útil. Valores reduzidos ou > 100 mg/dl devem lançar dúvida quanto ao diagnóstico de EM.

O nível de *gamaglobulina do LCS* apresenta-se elevado em 60 a 75% dos pacientes, independentemente do aumento da proteína total no LCS. Um nível de gamaglobulina ≥ 12% da proteína total no LCS é anormal se não houver elevação correspondente da gamaglobulina sérica, mas também pode estar aumentado em outros distúrbios do SNC (p. ex., sífilis, pan-encefalite subaguda, carcinomatose meníngea) e também pode estar elevado quando a eletroforese do soro está anormal por causa de doenças que não acometem o SNC (p. ex., artrite reumatoide, sarcoidose, cirrose, mixedema, mieloma múltiplo).

Os exames no sangue periférico e os exames de rotina do LCS não revelam alterações de valor diagnóstico. A princípio, acreditava-se que os anticorpos antimielina fossem um marcador de EM e de progressão da doença. Todavia, evidências subsequentes sugerem que esses anticorpos não estão associados a um risco aumentado de progressão da EM ou atividade da doença.[6,7]

O *natalizumabe* é um anticorpo monoclonal IgG4 kappa humanizado recombinante, que é usado no tratamento da EM recorrente e da doença de Crohn. Pode ocorrer desenvolvimento de anticorpos contra natalizumabe, que bloqueiam a eficácia do fármaco. Dispõe-se de um teste, no comércio, para pesquisa de anticorpos contra o natalizumabe.

Referência

1. McDonald WI, Compston A, Edan G *et al*. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50:121–127.
2. Polman CH, Reingold SC, Banwell B *et al*. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69(2):292–302.
3. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain*. 1990; 113(Pt 5):1269.
4. Barclay L. New guidelines for standards for CSF analysis in MS. *Arch Neurol*. 2005; 62:865–870.
5. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F *et al*. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005; 62:865.
6. Lampasona V, Franciotta D, Furlan R *et al*. Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology*. 2004; 62:2092.
7. Kuhle J, Pohl C, Mehling M *et al*. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2007; 356:371.

INSUFICIÊNCIA AUTÔNOMA AUTOIMUNE PRIMÁRIA

❑ Definição

A insuficiência autônoma autoimune primária (também conhecida como ganglionopatia autônoma autoimune, pan-neuropatia autônoma aguda ou pandisautonomia aguda) é um distúrbio autoimune, possivelmente causado por anticorpos contra os receptores de acetilcolina (AChR) ganglionares, que provocam disfunção das vias simpáticas e parassimpáticas eferentes.

❑ Apresentação clínica

Os pacientes apresentam hipotensão ortostática, anidrose, diminuição da produção de saliva e lágrimas, disfunção

erétil e comprometimento do esvaziamento da bexiga. Esse distúrbio responde à plasmaférese. Os anticorpos contra o AChR ganglionar são encontrados em cerca de dois terços de todos os casos subagudos e em um terço dos casos crônicos.[1–3]

O diagnóstico diferencial deve incluir causas secundárias de insuficiência autônoma autoimune. Estas causas consistem em DM, amiloidose, síndromes paraneoplásicas, síndrome de Lambert-Eaton, botulismo, sífilis, infecção pelo HIV, doenças do colágeno e porfiria.[4]

❑ Achados laboratoriais

Os exames variam de acordo com a apresentação e a história de sinais/sintomas autônomos. Os exames devem ser direcionados para diferenciar as polineuropatias desmielinizantes inflamatórias agudas (doença de Parkinson, exposição a substâncias ou toxinas e etiologias hereditárias) da insuficiência autônoma autoimune primária. A detecção de anticorpos que se ligam aos AChR nicotínicos ganglionares é realizada por radioimunoprecipitação e confirma o diagnóstico.[1] Além disso, pode-se observar uma diminuição dos níveis plasmáticos de norepinefrina.

Os exames para descartar distúrbios passíveis de causar sintomas autônomos incluem:

- Hemoglobina glicosilada para pesquisa de diabetes melito
- Títulos de anticorpos anti-Hu, que podem ser usados na pesquisa de síndromes paraneoplásicas
- Títulos de anticorpos contra os canais de cálcio para a síndrome miastênica de Lambert-Eaton
- Cultura de fezes para detecção de toxina botulínica
    - Eletroforese das proteínas do soro e da urina para avaliação de mieloma devido à amiloidose, ou testes genéticos para pesquisa de amiloidose familiar
- Reagina plasmática rápida (RPR) ou triagem para anticorpo antitreponêmico
- Sorologia para HIV
    - Níveis de ANA, VHS e outros testes autoimunes (p. ex., fator reumatoide [FR] e síndrome de Sjögren, anticorpos SS-A e SS-B) para avaliação de doença vascular do colágeno
- Níveis de porfirinas urinárias e de porfobilinogênio desaminase eritrocitária para pesquisa de porfiria.

Referência

1. Klein CM, Vernino S, Lennon VA *et al*. The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Ann Neurol*. 2003; 53:752.
2. Sandroni P, Vernino S, Klein CM *et al*. Idiopathic autonomic neuropathy: comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol*. 2004; 61(1):44–48.
3. Schroeder C, Vernio S, Birkenfeld AL *et al*. Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. *N Engl J Med*. 2005; 353:1585.
4. Vernino S, Freeman R. Peripheral autonomic neuropathies. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2007; 13(6):89–110.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

❑ Definição

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a designação atribuída a um grupo de distúrbios heterogêneos, que compreendem as polineuropatias imunomediadas agudas. Existem várias formas variantes, incluindo a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA), observada nos EUA e na Europa, além da neuropatia axônica motora aguda (NAMA) e da neuropatia axônica sensorimotora aguda (NASMA), que habitualmente são observadas na China, no Japão e no México.[1]

❑ Apresentação clínica

A apresentação habitual consiste em doença paralisante monofásica aguda que ocorre após uma infecção.[2] Em 70% dos casos, é reversível; todavia, 10% dos pacientes morrem e 20% têm defeitos residuais. Ocorre disautonomia em

70% dos pacientes, e, em determinadas ocasiões, a disfunção autônoma grave está associada à morte súbita.[3,4]

Já foi constatado que diversos anticorpos glicolipídicos constituem a causa subjacente da SGB. Incluem anticorpos contra GQ1b, que é um componente gangliosídio do nervo observado na variante Miller-Fisher, e anticorpos dirigidos contra GM1, GD1a, GalNac-GD1a e GD1b, os quais estão associados a variantes axônicas.[5] A eletromiografia (EMG) e os exames de condução nervosa podem ser úteis no diagnóstico da SGB, visto que revelam a polineuropatia predominantemente desmielinizante da PDIA ou a neuropatia axônica da NAMA ou da NASMA.

❑ Achados laboratoriais

O LCS revela dissociação albumina-citológica associada à contagem normal de células e ao aumento do nível de proteínas (média de 50 a 100 mg/dl). A elevação dos níveis de proteína acompanha a gravidade progressiva do quadro clínico, e esse aumento pode ser prolongado. A princípio, o LCS pode ser normal.

Atualmente, existe um teste comercial para pesquisa de anticorpo contra GQ1b, que pode ser útil no diagnóstico.[6] A biopsia do nervo mostra sinais de desmielinização e remielinização.

Podem ser obtidos achados laboratoriais devido à doença associada (p. ex., evidências de infecção recente por *Campylobacter jejuni* em 15 a 40% dos casos e por CMV em 5 a 20% dos casos; por EBV e *Mycoplasma pneumoniae* em menos de 2% dos casos em países desenvolvidos, outras infecções virais e por riquétsias, distúrbios imunes, DM, exposição a toxinas [p. ex., chumbo, álcool], neoplasias). Nenhum agente foi identificado em 70% ou menos dos casos.[7]

Referência

1. McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW *et al*. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol*. 1993; 33:333.
2. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 1992; 326:1130–1136.
3. Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: a review. *Muscle Nerve*. 1994; 17:1145–1155.
4. Köller H, Kieseier BC, Jander S *et al*. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med*. 2005; 352:1343–1356. Review.
5. Nagashima T, Koga M, Odaka M *et al*. Clinical correlates of serum anti-GT1a IgG antibodies. *J Neurol Sci*. 2004; 219:139.
6. Chiba A, Kusunoki S, Obata H *et al*. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology*. 1993; 43:1911.
7. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Rozenberg F *et al*. Guillain-Barré syndrome, greater Paris area. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:990.



INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL[1]

As infecções do sistema nervoso central (SNC) estão associadas a taxas de morbidade e mortalidade significativas. As infecções são causadas por todos os tipos de patógenos, desde vírus a parasitos. Os microrganismos têm acesso ao SNC mais comumente por:

- Disseminação hematogênica (p. ex., endocardite bacteriana, colonização nasofaríngea por *Neisseria meningitidis*)
- Extensão direta de um local contíguo de infecção (p. ex., seio da face infectado)
- Invasão direta (p. ex., cirurgia, traumatismo, fratura da base do crânio).

A patogenia e os sinais e sintomas dependem do patógeno e do local de infecção, conforme discutido no texto subsequente deste capítulo e em outros capítulos. Pode ocorrer infecção primária no parênquima do SNC, conforme observado na encefalite e no abscesso encefálico. As infecções também podem ocorrer fora do parênquima, em locais delimitados pelas meninges:

- Os abscessos epidurais estão localizados no espaço entre a dura-máter e as vértebras
- A meningite ocorre no espaço subaracnóideo (entre a aracnoide e a pia-máter)
- Os abscessos subdurais estão localizados no espaço entre a dura-máter e a aracnoide-máter.

É possível visualizar os microrganismos diretamente e isolados do LCS em pacientes com meningite, conforme discutido adiante. Nos abscessos parenquimatosos, extradurais e subdurais localizados, os microrganismos podem não ter acesso ao LCS, de modo que a coloração pelo método de Gram e a cultura do LCS são frequentemente negativas, a não ser que o abscesso se rompa para o espaço subaracnóideo. Por outro lado, a resposta imune a abscessos pode resultar em alterações inflamatórias detectáveis no LCS, como aumento da contagem de leucócitos (habitualmente sem predomínio definido de PMN) e elevação discreta do nível de proteínas; a glicose do LCS está tipicamente normal.

ABSCESSOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

À semelhança de outros tecidos, os abscessos do SNC consistem em infecções localizadas com formação de pus. A doença é causada pela destruição tecidual e pela resposta inflamatória à infecção primária. Essas forças produzidas pelo edema do parênquima do sistema nervoso contra as estruturas rígidas do crânio podem causar traumatismo (p. ex., herniação) ou comprometimento vascular. A infecção pode ocorrer no parênquima do encéfalo, no espaço extradural ou subdural ou em outros locais anatômicos no SNC. Deve-se suspeitar de disseminação hematogênica em pacientes com múltiplos abscessos (ver Figura 4.6 *online*).

Uma variedade muito ampla de patógenos foi implicada na etiologia dos abscessos encefálicos. As infecções monomicrobianas e polimicrobianas são bem definidas. A etiologia depende de diversos fatores, incluindo idade do paciente, localização anatômica da infecção, estado imune do paciente, local da infecção primária ou origem dos microrganismos e virulência do(s) microrganismo(s) infeccioso(s).

É preciso considerar uma ampla etiologia, sobretudo em pacientes imunocomprometidos, que compreende patógenos fúngicos e parasitários. A possibilidade de reativação do *Toxoplasma gondii* deve ser aventada em pacientes com defeitos da imunidade celular, como na infecção pelo HIV. Outros patógenos parasitários, como *Taenia solium* ou *Entamoeba histolytica*, precisam ser considerados em pacientes que emigraram de regiões endêmicas. Os pacientes com malformações arteriovenosas ou outros *shunts* direita-esquerda correm risco significativamente aumentado de abscesso encefálico.

Com frequência, são isolados microrganismos anaeróbicos, geralmente como parte de uma flora polimicrobiana. As espécies refletem a origem primária da infecção, que está comumente relacionada com infecções orofaríngeas, intra-abdominais ou pélvicas. Os patógenos incluem *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* e outras espécies.

Uma ampla variedade de espécies aeróbicas também foi implicada, abrangendo espécies de *Streptococcus*, bacilos gram-negativos entéricos e *Staphylococcus aureus*. Espécies de *Citrobacter* foram implicadas nos abscessos encefálicos e na meningite em recém-nascidos. *Klebsiella pneumoniae* foi implicada em abscessos encefálicos associados a abscesso hepático primário.

❑ Apresentação clínica

A cefaleia intensa, algumas vezes localizada, e não aliviada por analgésicos de venda livre constitui o sintoma mais comum do abscesso encefálico. Os pacientes podem apresentar rigidez de nuca. Os sinais de doença grave consistem em vômitos, alteração do estado mental e sinais neurológicos focais.

❑ Diagnóstico e achados laboratoriais

Em geral, o diagnóstico definitivo é estabelecido por cultura para anaeróbios e anaeróbios do material infectado, com coloração pelo método de Gram. Os pacientes com abscessos do SNC devem ser cuidadosamente avaliados quanto ao aumento da pressão intracraniana, sobretudo antes da coleta de LCS por punção lombar.

Os achados laboratoriais típicos incluem os seguintes:

- O aspirado de pus infectado deve ser cultivado para pesquisa de bactérias aeróbicas e anaeróbicas, fungos e

micobactérias, com coloração pelos métodos de Gram, pesquisa de bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR) e para fungos

- O exame histopatológico pode fornecer o diagnóstico específico
- O LCS revela sinais de inflamação, tipicamente:
  - Contagem de leucócitos de aproximadamente 25 a 300/µl, com aumento dos neutrófilos e linfócitos
  - O nível de proteína do LCS pode estar normal, ou exibir aumento mínimo ou acentuado (75 a > 300 mg/dl)
  - O nível de glicose do LCS frequentemente está normal
  - As culturas para bactérias do LCS podem ser negativas; todavia, podem ser observados sinais laboratoriais de meningite purulenta aguda se houver ruptura do abscesso
- As hemoculturas são positivas em aproximadamente 10% dos pacientes
- A sorologia para toxoplasmose é recomendada para pacientes com infecção pelo HIV. Outras provas sorológicas específicas são realizadas com base no risco epidemiológico
- Achados laboratoriais devido à doença primária associada.

ENCEFALITE

A encefalite é uma doença caracterizada por inflamação difusa ou localizada do parênquima encefálico, associada à disfunção neurológica. Historicamente, os vírus eram a principal etiologia infecciosa da encefalite. A vacinação efetiva reduziu a incidência de vários desses vírus, que eram causas proeminentes de encefalite, como os vírus da caxumba e do sarampo.A variedade de patógenos capazes de causar encefalite é ampla. Não é possível estabelecer um diagnóstico específico em um número significativo de pacientes com suspeita de encefalite infecciosa. Nos pacientes em que se estabelece um diagnóstico, aproximadamente 70% dos casos são virais, cerca de 20% são bacterianos e em torno de 10% têm outras causas (príons, parasitos, fungos). É importante assinalar que o *Mycoplasma pneumoniae* tem sido reconhecido como causa de encefalite em uma proporção significativa (aproximadamente 30%) de crianças com encefalite. Recomenda-se o teste molecular; a sorologia específica para *M. pneumoniae* não foi sensível para detecção. Além disso, a encefalite e a encefalopatia podem ser causadas por várias patologias clínicas não infecciosas.

Diversos vírus são capazes de provocar encefalite, seja por infecção direta ou por uma síndrome pós-infecciosa imunomediada. Os vírus influenza, do sarampo, da caxumba, da rubéola e varicela-zóster foram todos implicados na encefalite pós-infecciosa.

- *Herpes-vírus simples*: o HSV, habitualmente do tipo 1, constitui uma causa comum de encefalite esporádica
- *Arbovírus* (encefalites de St. Louis, equina oriental, equina ocidental, equina venezuelana, do Nilo Ocidental): a encefalite por arbovírus era incomum até a emergência do vírus do Nilo Ocidental, que, hoje em dia, constitui a causa mais comum de infecções por arbovírus nos EUA. Esses vírus exibem variabilidade sazonal, refletindo a distribuição e a atividade dos mosquitos vetores
- *Raiva*: a raiva é incomum em regiões com programas efetivos de vacinação; todavia, a infecção endêmica em baixo nível é observada em espécies de hospedeiros inacessíveis à vacinação, como morcegos e guaxinins. O relato de viagem e de exposição a animais é de importância crítica para o diagnóstico e o tratamento no momento oportuno
- *HIV*: o HIV é neurotrópico, e o comprometimento do SNC pode resultar em inúmeros tipos de disfunção neurológica. Além disso, a imunossupressão grave associada à AIDS resulta em risco aumentado de patógenos oportunistas do SNC, como CMV e vírus JC
- *Outros vírus*: a encefalite causada por outros vírus é incomum nos EUA, porém a encefalite esporádica ou epidêmica é observada em outros países, causada por agentes como arenavírus (vírus da coriomeningite linfocítica) e vírus Nipah e Hendra.

❑ Apresentação clínica

Os pacientes apresentam cefaleia, náuseas e vômitos, assim como febre. Em geral, surgem alterações do estado mental, que incluem desde mudanças sutis de comportamento até obnubilação franca. É comum a ocorrência de convulsões. Podem ocorrer anormalidades neurológicas focais. A rigidez de nuca sugere um componente meníngeo (meningoencefalite ou meningite isolada).

❑ Diagnóstico e achados laboratoriais

A obtenção de uma história detalhada e o exame físico são importantes na avaliação dos pacientes. Alguns agentes, como o vírus da raiva, apresentam um modo de transmissão restrito; outros agentes podem exibir restrição geográfica, devido à área de ação do patógeno ou a vetores intermediários. O comprometimento do lobo temporal sugere infecção por HSV. A paralisia flácida precedente é sugestiva de infecção pelo vírus do Nilo Ocidental. O exame complementar específico deve priorizar agentes com máxima probabilidade pré-teste, com base nos sinais e sintomas de apresentação e na epidemiologia.

- Em geral, o LCS mostra sinais de inflamação, embora possam ser inespecíficos. Os achados superpõem-se com os da meningite asséptica e dos abscessos paravertebrais. Normalmente, há pleocitose leve a moderada do LCS (< 250/mm^3), com predomínio de linfócitos. O achado de um número significativo de eritrócitos sugere encefalite necrosante, como na infecção por HSV. O nível de proteína pode estar discretamente elevado (< 150 mg/dl). O nível de glicose no LCS habitualmente não está diminuído (> 50% da concentração sérica de glicose simultânea)
- A cultura do vírus do LCS tem baixo rendimento diagnóstico nas infecções do SNC, sobretudo no caso das infecções do SNC não causadas por enterovírus nem pelo HSV
- O vírus do Nilo Ocidental deve ser cuidadosamente considerado, em virtude de sua frequência de ocorrência
- A possibilidade de infecção pelo HSV deve ser descartada por reação da cadeia da polimerase em todos os pacientes com encefalite aguda de causa desconhecida, em virtude de sua proeminência no diagnóstico diferencial e da gravidade das sequelas da infecção não tratada
- A reação da cadeia da polimerase constitui o método diagnóstico preferido para a maioria dos pacientes com encefalite aguda. Os patógenos-alvo específicos são priorizados, com base na probabilidade pré-teste
- A reação da cadeia da polimerase específica para *M. pneumoniae* em amostras de LCS e da orofaringe é recomendada para crianças com encefalite aguda nas quais não se identifica outra causa
- A prova sorológica tem valor limitado para pacientes com encefalite aguda, mas pode ser útil em pacientes nos quais os exames iniciais não estabeleceram um diagnóstico. As provas sorológicas que podem confirmar diagnósticos específicos incluem a detecção de formação de anticorpos intratecais, produção de IgM no soro ou LCS ou elevação do título de anticorpos em amostras de soro das fases aguda e convalescente (tipicamente mais de 3 semanas após o início dos sintomas). A demonstração de IgM específica no LCS estabelece o diagnóstico de encefalite pelo vírus do Nilo Ocidental
- A biopsia do cérebro, com coloração de rotina e imuno-histológica, pode levar ao estabelecimento de um diagnóstico específico para pacientes nos quais o exame inicial por métodos não invasivos não é esclarecedor (ver Figura 4.7 *online*)
- Em pacientes com encefalite pós-infecciosa, o vírus responsável pela resposta inflamatória não pode ser isolado do tecido afetado.

MENINGITE

A meningite refere-se, em geral, à ocorrência de infecção no espaço subaracnóideo, isto é, o espaço entre a camada intermediária (aracnoide-máter) e a camada adjacente ao tecido neural (pia-máter). Como o espaço subaracnóideo constitui o principal reservatório de LCS, esta é habitualmente a amostra preferida para exames no diagnóstico de meningite. O espaço subaracnóideo é intrinsecamente “imunocomprometido”, estando fora das defesas de barreira. Existem relativamente poucas células fagocíticas, e as concentrações de complemento e de anticorpos são baixas.

As bactérias que têm acesso ao espaço subaracnóideo são capazes de proliferar de maneira eficiente. As taxas de morbidade e mortalidade associadas à meningite bacteriana aguda são elevadas, mesmo quando a administração de antibióticos é imediata. A meningite "asséptica" é uma designação genérica para referir-se a síndromes associadas a sinais e sintomas de irritação meníngea, porém com culturas bacterianas de rotina negativas.

A *meningite asséptica* é habitualmente causada por vírus, mais comumente por enterovírus. Vários desses vírus também são capazes de causar infecção parenquimatosa, e pode ser difícil distinguir entre meningite, encefalite e meningoencefalite. A encefalite caracteriza-se principalmente por disfunção neurológica, enquanto pacientes com meningite asséptica apresentam mais comumente fotofobia, rigidez de nuca, cefaleia e febre. Entretanto, os pacientes com meningite asséptica grave podem desenvolver crises convulsivas e alteração do estado mental, além de evoluir para uma disfunção neurológica significativa.

Uma ampla variedade de vírus foi implicada como causa de meningite asséptica; os vírus mais comuns são os seguintes:

- Enterovírus: a incidência de meningite por enterovírus alcança o seu pico no final do verão e início do outono; todavia, os enterovírus causam doença endêmica de baixo nível durante todo o ano
- HSV-2: uma porcentagem significativa de pacientes com herpes simples genital primário também demonstra sinais e sintomas de meningite asséptica. O HSV-2 também pode causar meningite asséptica recorrente associada a exacerbações de infecção genital
- HIV: um subgrupo de pacientes com infecção primária pelo HIV desenvolve sinais e sintomas de meningite ou meningoencefalite asséptica, que habitualmente é autolimitada
- Vírus da coriomeningite linfocítica: o vírus é transmitido pela urina ou pelas fezes de camundongos e outros roedores pequenos. Observa-se uma taxa aumentada de infecção nos meses de inverno, presumivelmente devido a um aumento da exposição. A meningite asséptica causada por coriomeningite linfocítica é incomum, visto que o LCS pode apresentar diminuição da concentração de glicose e contagens de leucócitos > 1.000/mm^3. O diagnóstico é habitualmente estabelecido pela sorologia
- O vírus da caxumba: a meningite asséptica é uma complicação bastante frequente da caxumba, porém a incidência diminuiu significativamente como resultado de programas efetivos de vacinação. Entretanto, surtos localizados continuam ocorrendo. Pode-se suspeitar desse diagnóstico em pacientes com parotidite concomitante ou recente.

A meningite pode estar associada à infecção do SNC por parasitos, micobactérias, fungos e bactérias patogênicos, conforme descrito em outras seções. Outros agentes infecciosos a considerar, com base nos achados clínicos e laboratoriais, incluem os seguintes:

- Espiroquetas (p. ex., *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*)
- Agentes transmitidos por carrapatos (p. ex., espécies de *Rickettsia* e *Ehrlichia*)
- *Mycobacterium tuberculosis*
- Fungos patogênicos (*Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*), principalmente em pacientes imunocomprometidos (ver Figura 4.8 *online*)
- Parasitos (p. ex., *Angiostrongylus* – a sua ocorrência deve ser suspeita em pacientes com aumento dos eosinófilos no LCS e risco com base na epidemiologia; amebas).

A meningite asséptica também pode ser causada por neoplasias malignas, substâncias químicas e outras causas não infecciosas.

A *meningite bacteriana aguda* (MBA) é uma emergência clínica (ver Figura 4.9 *online*). O resultado depende da administração precoce de antibióticos efetivos e de intervenções clínicas e neurocirúrgicas apropriadas. De modo global, *N. meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* são responsáveis pela maioria dos casos de MBA, porém a etiologia da MBA depende de múltiplos fatores. A idade e a via de transmissão constituem determinantes importantes.

- Recém-nascidos (< 1 mês): *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, outras bactérias gram-negativas entéricas. *Elizabethkingia meningospetica* tem sido associada a surtos de meningite em ambientes hospitalares neonatais

- Lactentes (1 a 23 meses): *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*
- Crianças maiores e adultos (2 a 50 anos): *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*
- Indivíduos idosos (> 50 anos): *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, bactérias gram-negativas entéricas
- Fratura da base do crânio: *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *H. influenzae*
- Traumatismo cranioencefálico (TCE) penetrante e infecções pós-neurocirúrgicas: estafilococos (coagulase positivos e coagulase negativos), bacilos gram-negativos aeróbicos, *Propionibacterium acnes* (*shunts* de LCS).

❑ Apresentação clínica

Uma proporção significativa de pacientes adultos com MBA adquirida na comunidade não apresenta todas as manifestações clínicas clássicas (cefaleia, febre, rigidez de nuca e alteração do estado mental); entretanto, a maioria tem pelo menos duas dessas quatro. Uma minoria significativa dos pacientes pode encontrar-se em estado comatoso por ocasião da internação ou apresentar anormalidades neurológicas focais. Crises convulsivas ocorrem em aproximadamente 5% dos pacientes. Sinais/sintomas inespecíficos são mais frequentes em lactentes e nos adultos mais velhos. De modo global, a taxa de mortalidade é de 20 a 25%; a meningite pneumocócica tem uma taxa de mortalidade mais alta que a meningite meningocócica (30% *versus* 7%). Os fatores associados a um risco aumentado de mortalidade em pacientes com meningite incluem os seguintes:

- Idade (> 60 anos)
- Otite ou sinusite
- Ausência de exantema
- Baixo escore na Escala de Coma de Glasgow por ocasião da internação
- Taquicardia (> 120 bpm)
- Exames laboratoriais: hemocultura positiva, aumento da VHS, contagem diminuída de plaquetas, baixa contagem de leucócitos no LCS (< 1.000/mm^3).

A MBA causada por procedimentos clínicos invasivos ou por traumatismo está associada a diferentes microrganismos infecciosos, incluindo *S. aureus* e bacilos gram-negativos entéricos. Os sinais e sintomas dependem do microrganismo infeccioso, bem como do evento predisponente; os sinais e sintomas relacionados com o traumatismo podem sobrepor-se aos da infecção subsequente e retardar o estabelecimento do diagnóstico e a intervenção.

O risco de meningite é de cerca de 5 a 10% após fraturas expostas do crânio. O risco aumenta quando a ferida está intensamente contaminada por material externo. As fraturas da base do crânio, que resultam em comunicação do espaço subaracnóideo com as cavidades dos seios da face, estão associadas a um risco de meningite de até 25%, com início da segunda semana após o traumatismo. O extravasamento persistente de LCS pode estar associado à meningite bacteriana recorrente.

Menos de 2% dos procedimentos de craniotomia resultam em meningite bacteriana. Dois terços dessas infecções ocorrem nas primeiras 2 semanas depois do procedimento.

Os cateteres intraventriculares internos tornam-se infectados em cerca de 5 a 15% dos casos, habitualmente no primeiro mês depois de sua colocação, e, em geral, representam uma transmissão intraoperatória. A incidência de infecção dos cateteres de drenagem externa do LCS é de < 10%.

O risco de infecção do SNC causada por punção lombar é muito baixo (aproximadamente 1:50.000).

❑ Diagnóstico e achados laboratoriais

Quando há suspeita de meningite bacteriana aguda, devem-se realizar exames laboratoriais apropriados e culturas, seguidos de antibioticoterapia empírica. Deve-se descartar a possibilidade de HSV em pacientes com encefalite.

- Os exames complementares realizados em amostras de LCS constituem a principal abordagem ao diagnóstico específico de meningite. Todavia, a coleta de LCS pode ser perigosa em pacientes com aumento da pressão intracraniana (PIC). Deve-se realizar uma TC do crânio antes da punção lombar

quando o quadro clínico sugere elevação da pressão intracraniana (PIC). (Nota: os exames de imagem não devem adiar a administração de antibióticos e de dexametasona; as hemoculturas podem ser coletadas antes dos exames de imagem.) As manifestações clínicas significativamente associadas a elevação da PIC em adultos incluem:

- História positiva de doença do SNC
- Estado imunocomprometido
- Papiledema
- Nível anormal de consciência
- Anormalidades neurológicas focais
- Os exames primários consistem habitualmente em cultura para bactérias aeróbicas, coloração pelo método de Gram e concentração de proteína e glicose do LCS. A pressão de abertura deve ser medida no momento da punção lombar
- Hemoculturas, hemograma completo e outros exames metabólicos básicos devem ser realizados para a avaliação inicial de todos os pacientes com suspeita de MBA
  - Com frequência, o hemograma revela alterações relacionadas com a infecção aguda (p. ex., número aumentado de bastões, granulações tóxicas, corpúsculos de Döhle, vacuolização dos PMN)
  - VHS, proteína C reativa ou outros exames podem indicar resposta inflamatória intensa
  - A infecção pode resultar em descontrole metabólico significativo
- A coloração pelo método de Gram é positiva para o microrganismo infeccioso em 25% dos pacientes quando há 10^3 ufc/ml; a sensibilidade aumenta para 97% na presença de 10^5 ufc/ml. A sensibilidade de detecção de microrganismo por cultura e coloração de Gram é aumentada pela concentração no LCS, habitualmente por centrifugação
- A sensibilidade da coloração pelo método de Gram depende do microrganismo infeccioso. A coloração de Gram é positiva em 90% das infecções causadas por estafilococos e pneumococos, em 85% dos casos de infecção por *H. influenzae*, em 75% das infecções causadas por *N. meningitidis*, porém em apenas 30 a 50% das infecções por bacilos gram-negativos entéricos. Se forem administrados antibióticos antes da obtenção de LCS, a coloração pelo método de Gram pode ser negativa
- A coloração pelo laranja de acridina proporciona uma sensibilidade discretamente maior para a detecção de microrganismos de coloração fraca, porém a técnica exige o uso de microscópio fluorescente e experiência do profissional para a interpretação do esfregaço
- A pesquisa de antígenos bacterianos específicos pode ser realizada para o diagnóstico rápido de MBA. Dispõe-se de *kits* comerciais para a detecção de antígenos da parede celular bacteriana ou polissacarídicos capsulares de *H. influenzae* tipo b; *N. meningitidis* dos sorogrupos A, B, C, Y e W135; *Streptococcus* do grupo B e *S. pneumoniae*. Embora esses testes demonstrem sensibilidade e especificidade aceitáveis, os estudos clínicos sugerem que o teste para antígenos bacterianos raramente afeta o tratamento do paciente; não se recomenda a pesquisa de antígenos bacterianos para avaliação rotineira do LCS na MBA
- O diagnóstico diferencial mais frequente e importante é entre a MBA e a meningite asséptica. Os resultados mais úteis são os seguintes:
  - Identificação do microrganismo no LCS por coloração ou cultura, ácido nucleico específico ou antígeno por PCR
  - Diminuição do nível de glicose no LCS ou redução da razão de glicose entre LCS e soro quando o nível de glicose do LCS está normal
  - Elevação do nível de proteína no LCS > 1,72 mg/dl (1% dos casos de meningite asséptica e 50% dos de MBA)
  - Leucócitos do LCS > 2.000/mm^3 em 38% dos casos de MBA e PMN > 1.180/mm^3; no entanto, a obtenção de baixas contagens não descarta a possibilidade de MBA
- A contagem de leucócitos no sangue periférico só é valiosa se a contagem total de leucócitos (>

27.200/mm^3) e a contagem total de PMN (> 21.000/mm^3) estiverem muito elevadas, o que ocorre em relativamente poucos pacientes; a leucopenia é comum em lactentes e adultos mais velhos

- O LCS de pacientes com meningite asséptica não apresenta microrganismos pela coloração de Gram. A contagem de leucócitos pode estar discretamente elevada (< 500/mm^3), com predomínio de linfócitos; é possível ocorrer elevação moderada do nível de proteínas, e o nível de glicose está costumeiramente normal
- O LCS de pacientes com MBA tipicamente demonstra um aumento acentuado da contagem de leucócitos (> 1.000 células/mm^3), com predomínio de PMN, aumento do nível de proteína (> 100 mg/dl) e diminuição da glicose (< 50% da concentração sérica de glicose). A pressão de abertura está aumentada (normal de 100 a 200 mmHg)
    - Em 50% dos casos por *L. monocytogenes*, a coloração pelo método de Gram é negativa; a resposta celular é frequentemente monocítica, o que pode fazer com que essa meningite seja confundida com meningite asséptica
- De modo global, a cultura do LCS tem boa sensibilidade (70 a 92%) e alta especificidade (95%)
- É preciso coletar uma amostra suficiente de LCS para possibilitar a realização dos exames necessários. A prioridade deve ser a exclusão de MBA e HSV, se houver suspeita. Pode ser necessário repetir a coleta se o exame inicial não for esclarecedor. Deve-se coletar pelo menos 3 a 5 ml de LCS para pesquisa diagnóstica de micobactérias ou fungos
- Foram desenvolvidos métodos de reação da cadeia da polimerase para a detecção de alguns patógenos bacterianos causadores de MBA, embora não se disponha de métodos aprovados pela FDA
- A coloração de Gram de raspados de lesões cutâneas petequeais demonstra a presença do patógeno em aproximadamente 70% dos pacientes com meningococcemia; a coloração pelo Gram do creme leucocitário do sangue periférico e, com menos frequência, do esfregaço de sangue periférico pode revelar esse microrganismo
- Achados laboratoriais devido a doenças/condições precedentes:
    - Pneumonia, otite média, sinusite, fratura do crânio antes da meningite pneumocócica
    - Epidemia por *Neisseria* antes dos casos clínicos de meningite
    - Endocardite bacteriana, septicemia, entre outras
    - *S. pneumoniae* no alcoolismo, mieloma, anemia falciforme, esplenectomia e estado imunocomprometido
    - *Cryptococcus* e *M. tuberculosis* durante a terapia com esteroides e no estado imunocomprometido
    - Bacilos gram-negativos no estado imunocomprometido
    - *H. influenzae* na esplenectomia
    - Doença de Lyme
- Os exames complementares primários também podem incluir outros exames laboratoriais para o paciente em que a apresentação clínica, os fatores de risco epidemiológicos ou os sinais e sintomas sugerem uma alta probabilidade prévia de um patógeno diferente da etiologia normal da meningite bacteriana
- Achados laboratoriais em decorrência de complicações (p. ex., síndrome de Waterhouse-Friderichsen, derrame subdural).

Leitura sugerida

Al Masalma M, Armougom F, Scheld WM *et al*. The expansion of the microbiological spectrum of brain abscesses with use of multiple 16S ribosomal DNA sequencing. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1169–1178.

Bitnun A, Ford-Jones EL, Petric M *et al*. Acute childhood encephalitis and Mycoplasma pneumoniae. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1674–1684.

Darouiche RO. Spinal epidural abscess. *N Engl J Med*. 2006;355:2012–2020.

Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:882–890.

Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ *et al*. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1565–1577.

Hayden RT, Frenkel LD. More laboratory testing: greater cost but not necessarily better. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19:290–292.

Marciano-Cabral F, Cabral G. Acanthamoeba spp. as agents of disease in humans. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16:273–307.

Matin A, Siddiqui R, Jayasekera S *et al*. Increasing importance of Balamuthia mandrillaris. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21:435–448.

Maxson S, Lewno MJ, Schutze GE. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. *J Pediatr*. 1994; 125:235–238.

Polage CR, Petti CA. Assessment of the utility of viral culture of cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:1578–1579.

Pradilla G, Ardila GP, Hsu W *et al*. Epidural abscesses of the CNS. *Lancet Neurol*. 2009; 8:292–300.

Tarafdar K, Rao S, Recco RA *et al*. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:406–408.

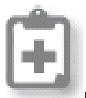
Tattevin P, Bruneel F, Clair B *et al*. Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care unit (1980 to 1999). *Am J Med*. 2003; 115:143–146.

Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC *et al*. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:303–27.

van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L *et al*. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004; 351:1849–1859.

van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010; 362:146–154.

van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR *et al*. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*. 2006; 354:44–53.



SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS QUE COMPROMETEM O SNC

❑ Definição

As síndromes neurológicas paraneoplásicas compreendem um grupo de distúrbios que resultam de uma resposta imunológica a um antígeno compartilhado entre um tumor e antígenos normalmente expressos pelo sistema nervoso.

❑ Apresentação clínica

Os pacientes apresentam fraqueza muscular e disfunção autônoma. Acredita-se que a resposta imune tanto humoral quanto celular esteja envolvida nesses distúrbios. Podem ser detectados anticorpos no soro e também no LCS de pacientes com esses distúrbios. Diversos anticorpos foram identificados em associação ao carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC), e outros anticorpos foram associados a outros tumores, incluindo timoma, carcinomas de mama e ginecológicos, linfoma de Hodgkin, teratoma, melanoma e outros cânceres de pulmão. Além disso, vários anticorpos podem ocorrer com ou sem carcinoma associados; abrangem a síndrome miastênica de Lambert-Eaton (SMLE) e a miastenia *gravis* (ver Seções sobre Miastenia *gravis* e SMLE adiante).

❑ Avaliação laboratorial

A triagem de pacientes com suspeita de síndrome neurológica paraneoplásica exige uma avaliação tanto do soro quanto do LCS para anticorpos.[1] Pacientes com carcinoma de pulmão de pequenas células podem apresentar múltiplos anticorpos, com ou sem sintomas. Alguns sem carcinoma subjacente também podem ter anticorpos que provocam doença neurológica. É possível que os sintomas paraneoplásicos e anticorpos já existam há vários anos antes do estabelecimento do diagnóstico de neoplasia maligna. A identificação de anticorpos em um paciente não indica necessariamente a ocorrência de sintomatologia.

Os anticorpos paraneoplásicos bem caracterizados que são encontrados com mais frequência nos pacientes assintomáticos incluem anticorpos anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Tr, anti-CV2/CRMP5, anti-Ma e 2, antianfisina e antirrecoverina.[2]

O carcinoma de pulmão de pequenas células é o tumor que mais comumente está associado a síndromes neurológicas paraneoplásicas, incluindo SMLE e neuropatia autônoma (anticorpo anti-VGCC), ataxia cerebelar e encefalomielite (ligadas a vários anticorpos), neuropatia sensorial (anticorpo anti-Hu), retinopatia e opsomioclonia.[3]

Além da pesquisa de anticorpos no LCS, ele deve ser examinado à procura de células malignas por citologia e alterações inflamatórias, como pleocitose e bandas oligoclonais, para descartar a possibilidade de EM.[4]

Referência

1. McKeon A, Pittock SJ, Lennon VA. CSF complements serum for evaluating paraneoplastic antibodies and NMO-IgG. *Neurology*. 2011; 76:1108.
2. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*. 2010; 257:509.
3. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:22.
4. Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C; PNS Euronetwork. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:42.

MIASTENIA GRAVIS

❑ Definição

A miastenia *gravis* resulta da produção de autoanticorpos dirigidos contra o receptor de acetilcolina (AChR) ou a tirosinoquinase muscular específica (MuSK), com consequente destruição de proteínas na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular.

❑ Apresentação clínica

Os pacientes com miastenia *gravis* apresentam, em sua maioria, timoma e, em certas ocasiões, CPPC, câncer de tireoide ou de mama.[1] Eles exibem fraqueza variável dos músculos extraoculares, bulbares, dos membros e respiratórios. A fraqueza das pálpebras e dos músculos extraoculares é observada na maioria dos pacientes e precede a fraqueza dos membros; a fraqueza dos membros isolada é rara na miastenia *gravis*. O diagnóstico diferencial inclui a síndrome miastênica de Lambert-Eaton, a oftalmopatia tireoidiana, a esclerose lateral amiotrófica, o botulismo e a patologia de nervos cranianos ou do tronco encefálico.

❑ Avaliação laboratorial

O diagnóstico é estabelecido pelo exame físico (teste do edrofônio), anamnese e testes sorológicos para anticorpos dirigidos contra AChR ou MuSK. Esses exames são confirmatórios em até 94% dos pacientes com doença generalizada.[2] O exame mais sensível para AChR-ab consiste no teste de ligação de anticorpo por radioimunoensaio, que é altamente específico para a miastenia *gravis*. Os títulos de anticorpos podem ser usados para acompanhar a terapia em determinado paciente, porém têm pouca correlação entre pacientes.

Referência

1. Fujita J, Yamadori I, Yamaji Y *et al*. Myasthenia gravis associated with small-cell carcinoma of the lung. *Chest*. 1994;105:624.
2. Meriggioli MN, Sanders DB. Myasthenia gravis: diagnosis. *Semin Neurol*. 2004;24:31.

SÍNDROME MIASTÊNICA DE LAMBERT-EATON

❑ Definição

A síndrome miastênica de Lambert-Eaton (SMLE) é uma doença autoimune associada à neoplasia maligna, resultante do desenvolvimento de anticorpos contra o canal de cálcio regulado por voltagem (VGCC), que interfere no fluxo normal de cálcio necessário para a liberação de acetilcolina.[1]

❑ Apresentação clínica

Os pacientes apresentam fraqueza muscular proximal simétrica, a qual começa nos membros inferiores (dificuldade de levantar-se de uma cadeira) e disfunção autônoma (boca seca). O diagnóstico diferencial inclui miastenia *gravis*, distrofia muscular, polineuropatias e mononeuropatias cranianas múltiplas. O diagnóstico é estabelecido com base no exame clínico e confirmado por exames eletrodiagnósticos e pelo achado de anticorpos anti-VGCC no soro.

❑ Avaliação laboratorial

A pesquisa de VGCC é realizada por radioimunoensaio. Podem ser identificados dois anticorpos separados. O anti-VGCC tipo P/Q é encontrado em 85 a 95% dos pacientes.[2] O anti-VGCC tipo N é observado em cerca de 40% dos pacientes com SMLE e é mais provável que seja encontrado em pacientes com carcinoma de pulmão de pequenas células.[3]Títulos mais altos de anticorpos são encontrados em pacientes com carcinoma subjacente, enquanto podem ocorrer títulos mais baixos de anticorpos em pessoas com outros distúrbios paraneoplásicos neurológicos e esclerose lateral amiotrófica.

Referência

1. Motomura M, Johnston I, Lang B *et al*. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58:85.
2. Pellkofer HL, Armbruster L, Krumbholz M *et al*. Lambert-Eaton myasthenic syndrome differential reactivity of tumor versus non-tumor patients to subunits of the voltage-gated calcium channel. *J Neuroimmunol*. 2008; 204:136.
3. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE *et al*. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1995; 332:1467.



TRANSTORNOS ASSOCIADOS A DÉFICITS NEUROLÓGICOS FOCAIS (NEUROPATIAS)

Os distúrbios do sistema nervoso periférico incluem polineuropatias, mononeuropatias e mononeuropatias múltiplas. A etiologia de cada um desses transtornos é variável e inclui doenças sistêmicas, toxinas ou anormalidades genéticas. A distinção entre distúrbios do sistema nervoso central e doenças de nervos periféricos ou musculares pode ser feita por meio de avaliação clínica, com a ajuda de várias modalidades diagnósticas, incluindo EEG, EMG, exames de sangue, testes genéticos e biopsia de músculo ou de nervo. O comprometimento de um único membro, sobretudo se houver dor, sugere neuropatia periférica. Esta seção faz uma revisão das principais categorias e de vários dos distúrbios individuais mais comuns.

HEMIANOPSIA, BITEMPORAL

❑ Definição

A hemianopsia bitemporal refere-se à perda da visão nos campos temporais, devido a uma lesão expansiva que comprime o quiasma óptico.

❑ Apresentação clínica

Os pacientes apresentam diminuição da acuidade visual nos campos temporais. A causa mais comum consiste em adenoma hipofisário (ver Figura 4.10 *online*), porém qualquer lesão expansiva pode estar envolvida, incluindo tumor metastático, sarcoidose, doença de Hand-Schüller-Christian, meningioma da sela túrcica (ver Figura 4.11 *online*), craniofaringioma (ver Figura 4.12 *online*) e aneurisma do círculo de Willis.

O diagnóstico é estabelecido predominantemente por exames de neuroimagem. A biopsia ajuda a identificar o tipo de tumor.

MONONEUROPATIA

❑ Definição

A mononeuropatia é definida como a disfunção focal de um único nervo e pode ser causada por traumatismo ou compressão, como a síndrome do túnel do carpo. A mononeuropatia múltipla refere-se ao acometimento de vários nervos não contíguos.

❑ Apresentação clínica

Os pacientes apresentam vários sintomas, como dor, parestesias ou fraqueza, relacionados com o nervo acometido. A mononeuropatia pode ser decorrente de um processo vasculítico sistêmico que afeta os *vasa vasorum*, resultando em múltiplos infartos. Outras causas de mononeuropatia incluem:

- DM
- Infecções (p. ex., HIV, difteria, herpes-zóster, hanseníase)
- Sarcoidose
- Poliarterite nodosa
- Tumor (leucemia, linfoma, carcinomas)
- Traumatismo
- Doença do soro
- Paralisia de Bell
- Idiopática
- Substâncias, substâncias tóxicas
- Insuficiência renal crônica
- Distúrbios da tireoide.

O diagnóstico de mononeuropatia baseia-se na anamnese, exames neurológicos durante a avaliação da progressão, exames eletrodiagnósticos, potenciais somatossensoriais e exames de neuroimagem (RM).

❑ Achados laboratoriais

Exames de sangue:

- Nível de glicemia em jejum e hemoglobina glicada em pacientes com possível amiotrofia diabética, radiculopatia idiopática ou polineuropatia
- Títulos para doença de Lyme em pacientes com polirradiculopatia, principalmente em áreas endêmicas
- Testes genéticos para neuropatia hereditária com predisposição à paralisia por pressão em pacientes com mononeuropatias múltiplas (que acometem habitualmente pelo menos dois a três membros) e síndrome de Chédiak-Higashi.

Punção lombar: a avaliação do LCS está indicada para pacientes com apresentações incomuns. O LCS deve ser examinado à procura de evidências de inflamação, elevação do nível de proteína no LCS e teste sorológico para doença de Lyme, sífilis e CMV. Pode-se indicar uma avaliação citológica para pesquisa de células tumorais.

NEURALGIA DO TRIGÊMEO (TIC DOULOUREUX)

❑ Definição

A neuralgia do trigêmeo refere-se a dor recorrente súbita, em punhalada, de curta duração, intensa e habitualmente unilateral na distribuição de um ou mais ramos do quinto nervo craniano (trigêmeo).

❑ Apresentação clínica

Oitenta a noventa por cento dos casos são provocados pela compressão da raiz do nervo trigêmeo por uma artéria ou veia, o que resulta em desmielinização.[1] A compressão também pode ser causada por schwannoma do vestibular (neuroma do acústico), meningioma, epidermoide ou outro cisto. O aneurisma sacular ou as malformações arteriovenosas constituem causas raras de compressão. A EM pode causar desmielinização de um ou mais núcleos do nervo trigêmeo, resultando em dor.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico é estabelecido predominantemente por neuroimagem (TC ou RM) e teste eletrofisiológico. Os achados laboratoriais podem ajudar a identificar a EM ou o herpes-zóster. A biopsia tecidual pode ser necessária no diagnóstico de schwannoma (ver Figura 4.13 *online*), de meningioma (ver Figuras 4.11 e 4.14 *online*) e cistos.

Referência

1. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain*. 2001; 124:2347.

NEUROPATIA AUTÔNOMA

❑ Definição

A neuropatia autônoma compreende um grupo de doenças ou síndromes que afetam os nervos parassimpáticos e/ou simpáticos. Pode ser hereditária ou adquirida.

❑ Apresentação clínica

Pode ocorrer uma ampla variedade de sintomas que afetam muitos sistemas orgânicos diferentes, incluindo os sistemas cardiovascular, digestório, genital, urinário, pulmonar e neuroendócrino. A causa mais comum da neuropatia autônoma é o DM (ver também Polineuropatia e seção sobre Doenças autoimunes do SNC).[1]

Os distúrbios que podem causar disfunção autônoma englobam amiloidose, síndrome de Guillain-Barré, neuropatias hereditárias, infecções (p. ex., doença de Chagas, HIV, botulismo, difteria e hanseníase), toxicidades, incluindo fármacos e substâncias (vincristina, cisplatina, paclitaxel, tálio e metais pesados), doenças do colágeno (p. ex., doença de Sjögren, lúpus sistêmico, artrite reumatoide), porfiria, uremia, neuropatia alcoólica, doença hepática, síndromes paraneoplásicas, síndrome de Lambert-Eaton e medicamentos (anti-hipertensivos, tricíclicos, inibidores da MAO e agonistas da dopamina).[2]

❑ Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais para estabelecer a doença ou toxina responsável devem basear-se nos sintomas de apresentação e na história do paciente, a fim de descartar os distúrbios já citados. Todos os pacientes com diabetes melito devem submeter-se à triagem para neuropatia autônoma, com anamnese completa e exame físico, incluindo avaliação da frequência cardíaca, frequência respiratória, resposta à manobra de Valsalva e avaliação para hipertensão ortostática.

Referência

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC *et al*. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28:956.
2. Freeman R. Autonomic dysfunction. In: Samuels M, Fesky S, eds. *The Office Practice of Neurology*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2003; 14:141–145.

NEUROPATIA DE NERVO CRANIANO, MÚLTIPLA

❑ Definição

As neuropatias dos nervos cranianos são mais comumente causadas por compressão local dos nervos devido a traumatismo, infecção ou tumor; por distúrbios vasculares e colagenoses e por algumas doenças metabólicas.

❑ Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais podem ser úteis para identificar a etiologia subjacente:

- Com o exame de sangue periférico para determinação da glicose, HgbA1c, ureia, creatinina, AST e ALT pode revelar a existência de distúrbio metabólico (DM, insuficiência renal, doença hepática crônica, mixedema e porfiria)

- A sorologia e/ou a cultura podem ser úteis na identificação de infecções (herpes-zóster, polineurite benigna associada à TB dos linfonodos cervicais ou doença de Lyme)
- A biopsia tecidual do nervo ou dos tecidos moles adjacentes pode estabelecer o diagnóstico de sarcoidose e tumores (meningioma, neurofibroma, carcinoma, colesteatoma, cordoma)
- Os exames de imagem têm mais utilidade para a detecção de traumatismo e aneurismas.

NEUROPATIA RETROBULBAR (NEURITE ÓPTICA)

❑ Definição

A neuropatia retrobulbar é um distúrbio do nervo óptico, que resulta em dor atrás do olho acometido, comprometimento visual e, raramente, cegueira.

❑ Apresentação clínica

Os pacientes com neuropatia retrobulbar podem apresentar diversos distúrbios como causas, incluindo EM (neurite óptica desmielinizante), isquemia (neuropatia óptica isquêmica arterítica ou não arterítica), infecções (vírus do Nilo Ocidental, doença da arranhadura do gato, toxoplasmose, *Mycobacterium tuberculosis* e *Cryptococcus*), tumores e medicamentos (cloranfenicol, etambutol, isoniazida, penicilamina, fenotiazinas, fenilbutazona, quinina e estreptomicina).[1,2] Além disso, pode ocorrer neurite óptica infecciosa pós-viral. As causas menos comuns compreendem sarcoidose e doenças autoimunes, como lúpus, síndrome de Sjögren e granulomatose de Wegener.[3] A neuropatia retrobulbar está associada à EM, que acaba ocorrendo em 30 a 50% dos pacientes com neurite óptica. A neuropatia óptica isquêmica constitui a etiologia mais comum em pacientes idosos.[4] Existem duas formas hereditárias de neuropatia óptica: a neuropatia óptica hereditária de Leber e a doença de Kjer.[5,6]

O diagnóstico baseia-se na eliminação dos distúrbios subjacentes com base na história e no exame físico, incluindo fundoscopia. A neuroimagem (RM) possivelmente ajuda a confirmar a existência de doença desmielinizante aguda e EM. As respostas evocadas visuais podem ser úteis para estabelecer a ocorrência de desmielinização.

❑ Achados laboratoriais

Devem-se obter exames laboratoriais, que incluam velocidade de hemossedimentação, ANA, níveis da enzima conversora de angiotensina e sorologia para doença de Lyme. A punção lombar é útil para descartar a presença de esclerose múltipla. O LCS pode ser normal ou revelar aumento do nível de proteína e contagem de linfócitos ≤ 200/µl. Bandas oligoclonais podem ser encontradas. Outros exames devem ser realizados para descartar possíveis agentes infecciosos, toxinas e distúrbios genéticos, com base na história de cada paciente.

Referência

1. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med*. 2006; 354:1273.
2. Lee AG, Brazis PW. Systemic infections of neuro-ophthalmic significance. *Ophthalmol Clin North Am*. 2004; 17:397.
3. Rabadi MH, Kundi S, Brett D *et al*. Neurological pictures. Primary Sjögren syndrome presenting as neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:213.
4. Hayreh SS. Posterior ischaemic optic neuropathy: clinical features, pathogenesis, and management. *Eye* (Lond). 2004; 18:1188.
5. Lamirel C, Cassereau J, Cochereau I *et al*. Papilloedema and MRI enhancement of the prechiasmal optic nerve at the acute stage of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:578.
6. Alexander C, Votruba M, Pesch UE *et al*. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet*. 2000; 26:211.

OFTALMOPLEGIA

❑ Definição

A oftalmoplegia internuclear refere-se a um comprometimento do movimento horizontal dos olhos. Ocorrem fraqueza da adução do olho afetado e nistagmo em abdução do olho contralateral. A oftalmoplegia resulta de lesão no fascículo longitudinal medial.

❑ Apresentação clínica

Os pacientes podem apresentar vários distúrbios que causam oftalmoplegia, incluindo EM (aproximadamente 30% dos casos; é mais comum em pacientes mais jovens e tende a ser bilateral),[1,2] distúrbios vasculares encefálicos (o infarto é mais comum em adultos mais velhos), infecção, traumatismo e tumor.

O diagnóstico baseia-se nos achados físicos e na neuroimagem por meio de RM e técnicas oftalmológicas neurais especializadas, como registro oculográfico.[2] O diagnóstico diferencial compreende a paralisia de nervo oculomotor.

❑ Achados laboratoriais

Os exames têm por objetivo identificar a doença causadora. Os exames para descartar DM, vasculopatias, esclerose múltipla, miastenia *gravis*, hipertireoidismo, infecção e toxicidades medicamentosas são úteis.[3]

Referência

1. Frohman EM, Zhang H, Kramer PD *et al*. MRI characteristics of the MLF in MS patients with chronic internuclear ophthalmoparesis. *Neurology*. 2001; 57:762.
2. Frohman EM, Frohman TC, O'Suilleabhain P *et al*. Quantitative oculographic characterisation of internuclear ophthalmoparesis in multiple sclerosis: the versional dysconjugacy index Z score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73:51.
3. Keane JR. Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes in 114 of 410 patients. *Arch Neurol*. 2005;62:714.

PARALISIA DO NERVO OCULOMOTOR

❑ Definição

A paralisia do nervo oculomotor pode resultar de lesões do terceiro nervo craniano (NC III, nervo oculomotor) em qualquer parte ao longo de seu trajeto.

❑ Apresentação clínica

O diagnóstico varia de acordo com a idade do paciente, o tipo de diplopia e o comprometimento das pálpebras. As causas mais comuns consistem em aneurisma intracraniano, isquemia, traumatismo e enxaqueca. As paralisias do terceiro nervo craniano diabéticas isquêmicas constituem a etiologia mais comum em adultos. A paralisia traumática do terceiro nervo só ocorre em consequência de pancadas fortes na cabeça. A "enxaqueca" oftalmoplégica foi reclassificada como neuralgia craniana pela International Headache Society, em 2004.[1]

O diagnóstico diferencial deve incluir a EM (que pode simular a oftalmoplegia com preservação das pupilas) e inflamação ou fratura orbital. O diagnóstico baseia-se na história completa e no exame neurológico e de neuroimagem com RM, angiorressonância magnética ou angiotomografia para descartar a possibilidade de aneurisma.[2]

❑ Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais podem ajudar no estabelecimento do diagnóstico de diabetes melito e vasculopatias (glicose, hemoglobina A1c, velocidade de hemossedimentação). Devem-se realizar exames para descartar a miastenia *gravis* em pacientes mais jovens.

Referência

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2004; 24:1.
2. Jacobson DM, Trobe JD. The emerging role of magnetic resonance angiography in the management of patients with third cranial nerve palsy. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128:94.

PARALISIA FACIAL (PARALISIA DE BELL)

❑ Definição

A paralisia de Bell refere-se à perda de função do nervo craniano facial (NC VII), resultando em paralisia facial.

❑ Apresentação clínica

Os pacientes com paralisia de Bell tipicamente apresentam início súbito (habitualmente em poucas horas) de paralisia facial unilateral e compreendem aproximadamente 50% dos pacientes com paralisia de nervo facial.[1] As pesquisas atuais sugerem que o herpes-vírus simples constitui o agente etiológico, causando inflamação neural, desmielinização e paralisia.[2] Outros agentes infecciosos associados à paralisia facial incluem herpes-zóster, CMV, vírus Epstein-Barr, adenovírus, vírus da rubéola, vírus da caxumba, vírus influenza B, HIV e vírus Coxsackie.[3]

A doença de Lyme pode causar paralisia bilateral. A sorologia negativa inicial no sangue não descarta o diagnóstico. A pleocitose de linfócitos no LCS é sugestiva, e o achado de IgG oligoclonal específica no LCS constitui um indicador sensível.[4] Foi também constatada a ocorrência de riquetsiose e infecções por *Ehrlichia* em pacientes com paralisia facial.[5,6]

Sabe-se também que as infecções bacterianas, como sífilis, hanseníase, difteria, doença da arranhadura do gato, infecção por *M. pneumoniae* e inflamação local inespecífica, incluindo otite média, causam paralisia facial, assim como algumas infecções parasitárias, entre as quais a malária. Deve-se considerar a doença granulomatosa, como a sarcoidose, sobretudo em pacientes com paralisia facial bilateral.

Deve-se suspeitar de traumatismo, tumor (neuromas do acústico [ver Figura 4.13 *online*], tumores com invasão do osso temporal), colesteatoma e doença de Paget do osso quando o início da paralisia facial é gradual. Essas condições podem ser diagnosticadas no exame de imagem.

A reação a fármacos, especialmente a injeções em intervenções odontológicas, pode causar neuropatia facial local, que é diagnosticada com base na anamnese. O efeito pós-vacinal e a síndrome de Guillain-Barré podem causar paralisia facial bilateral.

A síndrome de Melkersson-Rosenthal, um distúrbio granulomatoso de etiologia desconhecida, pode apresentar paralisia facial recorrente.

❑ Achados laboratoriais

Os exames devem ter por objetivo descartar as causas de doenças subjacentes, sorologia para herpes-vírus simples, HIV e outros vírus, *Borrelia*, *Ehrlichia* e outros agentes, com base na anamnese. Se houver suspeita de doença do colágeno, o teste de ANA pode ser útil. Em certas ocasiões, a paralisia de Bell pode apresentar-se com discreto aumento de células no LCS.

Referência

1. Peitersen E. The natural history of Bell's palsy. *Am J Otol*. 1982; 4:107.
2. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002; (549):4–30.
3. Morgan M, Nathwani D. Facial palsy and infection: the unfolding story. *Clin Infect Dis*. 1992; 14:263.
4. Markby DP. Lyme disease facial palsy: differentiation from Bell's palsy. *BMJ*. 1989; 299:605.
5. Bitsori M, Galanakis E, Papadakis CE *et al*. Facial nerve palsy associated with Rickettsia conorii infection. *Arch Dis Child*. 2001; 85:54.
6. Lee FS, Chu FK, Tackley M *et al*. Human granulocytic ehrlichiosis presenting as facial diplegia in a 42-year-

old woman. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:1288.
7. Levenson MJ, Ingerman M, Grimes C *et al*. Melkersson-Rosenthal syndrome. *Arch Otolaryngol*. 1984; 110:540.

POLINEUROPATIA (NEURITE/NEUROPATIA MÚLTIPLA)

❑ Definição

A polineuropatia é um processo homogêneo generalizado, que acomete múltiplos nervos periféricos. A polineuropatia precisa ser diferenciada da mononeuropatia, mononeuropatia múltipla (neuropatia multifocal) e de distúrbios do SNC.

❑ Apresentação clínica

Os pacientes podem apresentar perda sensorial distal simétrica, sensação de queimação ou fraqueza. As etiologias variam e compreendem efeitos locais de medicamentos ou manifestações de doença sistêmica (DM, alcoolismo e HIV). A velocidade de progressão da polineuropatia e o tipo (axônico ou desmielinizante) podem ajudar a identificar sua etiologia. É possível também ser difícil diferenciar a polineuropatia de distúrbios do sistema nervoso central, como tumor cerebral, acidente vascular encefálico ou lesão da medula espinal.

A etiologia da polineuropatia varia e compreende infecções, distúrbios metabólicos e imunes, neoplasias, efeito pós-vacinal e distúrbios genéticos raros, como Charcot-Marie-Tooth.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico inicial inclui a obtenção de uma história da doença e sua evolução, exame físico com avaliação neurológica e eletromiografia e estudos de condução nervosa. Com base nos estudos EMG, pode-se determinar se o distúrbio é axônico ou desmielinizante. A American Academy of Neurology recomenda a realização de exames laboratoriais para cada uma dessas categorias.[1]

Triagem para distúrbios predominantemente dos axônios:

- Glicose sérica
- Eletroforese das proteínas séricas e imunofixação
- Nível de vitamina B_{12}
- ANA
- VHS
- RPR
- Hemoglobina glicada
- Determinação dos metais pesados na urina/sangue
- Determinação das porfirinas na urina/sangue
- FR
- Pesquisa para síndrome de Sjögren (anticorpos anti-Ro, anti-La)
- Pesquisa para doença de Lyme
- HIV
- Níveis de ácido metilmalônico e homocisteína (em pacientes com níveis séricos baixos limítrofes de vitamina B_{12})
- Triagem para a hepatite (tipos B e C).

Triagem para distúrbios predominantemente desmielinizantes:

- Eletroforese das proteínas séricas e IEF
- Eletroforese das proteínas urinárias
- Triagem para hepatite (tipos B e C)

- Teste para anticorpo contra a glicoproteína associada à mielina (MAG) (em pacientes com predomínio de sintomas sensoriais)
- Teste do anti-GM1 (em pacientes com predomínio de sintomas motores)
- HIV
- Teste genético para a doença de Charcot-Marie-Tooth
- Punção lombar.

Achados no LCS:

- O LCS é habitualmente normal; todavia, em aproximadamente 70% dos pacientes com neuropatia diabética, ocorre elevação das proteínas do LCS para > 200 mg/dl
- Nas polineuropatias desmielinizantes inflamatórias, há aumento da proteína do LCS com elevação mínima dos leucócitos (dissociação albumina-citológica)
- Em alguns casos de uremia crônica, o nível de proteína no LCS é de 50 a 200 mg/dl
- Na doença vascular do colágeno (ocorre comprometimento de nervos na poliarterite nodosa em 10% dos pacientes), o LCS está habitualmente normal
- Em neoplasias malignas (leucemia, mieloma múltiplo, carcinoma); o nível de proteína do LCS está frequentemente aumentado e pode estar associado a uma lesão neoplásica primária oculta fora do SNC
- No alcoolismo, o LCS está habitualmente normal.

Outros exames laboratoriais para descartar distúrbios infecciosos:

- Hanseníase
- Difteria: o nível de proteína no LCS é de 50 a 200 mg/dl
- EBV (associado à mononucleose: o LCS revela aumento das proteínas e até várias centenas de células mononucleares)
- Doença de Lyme.

Outras informações laboratoriais que podem contribuir:

- Soro e urina para pesquisa de fármacos e substâncias químicas (chumbo, arsênio etc.)
- Exames de sangue para pesquisa de deficiências vitamínicas, gravidez e porfiria.

Biopsia:

A biopsia de nervo pode ser útil para estabelecer o diagnóstico da causa subjacente da neuropatia, sobretudo nos casos em que existe dificuldade em diferenciar a etiologia axônica da desmielinizante. A biopsia de nervo também pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de amiloidose, hanseníase, vasculite e sarcoidose.[2] A biopsia cutânea pode ser útil em distúrbios que acometem pequenas fibras nervosas não mielinizadas, como na dor, dormência e parestesias.[3]

Referência

1. England JD, Gronseth GS, Franklin G *et al*. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009; 72:185.
2. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet*. 2004;363:2151.
3. McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A *et al*. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology*. 1995;45:1848.

POLINEUROPATIA DIABÉTICA

❑ Definição

A polineuropatia diabética é primariamente uma neuropatia simétrica que acomete os membros inferiores distais.

Há perda da percepção vibratória e comprometimento da sensação de dor, toque leve e temperatura.[1]

❑ Apresentação clínica

Os pacientes com diabetes melito podem apresentar várias neuropatias diferentes, entre elas polineuropatia simétrica, neuropatia autônoma, radiculopatias, mononeuropatias e mononeuropatia múltipla.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico diferencial abrange distúrbios metabólicos, como uremia, deficiência de ácido fólico, hipotireoidismo e porfiria intermitente aguda. Outras entidades no diagnóstico diferencial devem incluir álcool etílico, intoxicação por metais pesados e exposição a hidrocarbonetos. As doenças do colágeno, como a periarterite nodosa e o lúpus, também podem causar polineuropatia simétrica. No diagnóstico diferencial, é possível também incluir hanseníase ou distúrbios inflamatórios, como sarcoidose. Há ainda a possibilidade de serem considerados distúrbios raros, incluindo síndromes paraneoplásicas, neoplasia maligna hematológica, amiloidose e neuropatias hereditárias.

Em um paciente com diabetes melito conhecido, o diagnóstico baseia-se nos achados clínicos e no exame físico utilizando vários instrumentos.[2,3] Quando o eletrodiagnóstico é atípico, a realização de exames pode ser útil. Os exames laboratoriais devem incluir triagem para exclusão de deficiência de vitamina B_{12} e hipotireoidismo e uremia.

Referência

1. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J *et al*. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995; 333:89.
2. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA *et al*. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology*. 1991; 41:799.
3. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H *et al*. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011, Jun 21. doi: 10.1002/dmrr.1226. [Epub ahead of print]

PSEUDOTUMOR CEREBRAL

❑ Definição

O pseudotumor cerebral consiste em hipertensão intracraniana idiopática.

❑ Apresentação clínica

Os pacientes apresentam cefaleia e papiledema. O LCS está normal, exceto pelo aumento da pressão de abertura. O principal método de diagnóstico é de exclusão e consiste em neuroimagem para descartar uma lesão expansiva ou obstrução ventricular, fundoscopia para descartar a possibilidade de papiledema e exame dos campos visuais para determinar a gravidade do comprometimento do nervo óptico.[1]

❑ Achados laboratoriais

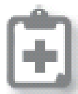
Os achados laboratoriais podem ajudar no diagnóstico de "pseudotumor cerebral secundário", que é causado por uma condição subjacente. A punção lombar só deve ser realizada após o exame de neuroimagem para medir a pressão de abertura e avaliar a contagem de células, contagem diferencial e níveis de glicose e proteína. A cultura e o exame citológico podem estar indicados com base na situação clínica. A obesidade tem sido associada a um aumento da pressão de abertura do LCS.[2]

Os exames podem ser úteis para descartar a possibilidade de doença de Addison, infecção e distúrbios metabólicos, incluindo hipocalcemia aguda e outros distúrbios eletrolíticos, síndrome da sela vazia e gravidez. A pesquisa de substâncias que podem estar implicadas no pseudotumor cerebral secundário abrange fármacos psicoativos, hormônios sexuais e contraceptivos orais, além de redução da dose de corticosteroides. As doenças imunes podem estar implicadas, incluindo LES, poliarterite nodosa e doença do soro. Outros distúrbios com possibilidade de serem avaliados, quando indicado pelos sintomas, compreendem sarcoidose, síndrome de Guillain-

Barré, traumatismo cranioencefálico, vários tipos de anemia e insuficiência renal crônica.

Referência

1. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002; 59:1492.
2. Corbett JJ, Mehta MP. Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1983; 33:1386.



TRANSTORNOS DA COGNIÇÃO E DEMÊNCIA

DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

❑ Definição

A deficiência intelectual (DI) é definida pelo SDM-IV como funcionamento intelectual significativamente abaixo da média,[1] acompanhado de limitações expressivas no funcionamento adaptativo e início antes dos 18 anos. Trata-se de uma encefalopatia permanente, a qual pode resultar de vários distúrbios que afetam o desenvolvimento e o funcionamento do cérebro.

❑ Manifestações clínicas

Deve-se efetuar uma triagem de desenvolvimento com ferramentas de triagem padrão a cada consulta de puericultura. A anamnese abrangente e o exame físico devem incluir medidas da altura, do peso e do perímetro cefálico, abrangendo velocidade de crescimento, características dismórficas, desenvolvimento neurológico e sensorial e observação detalhada do comportamento.

❑ Causas

Pré-natais

As causas genéticas constituem as formas mais comuns de deficiência intelectual no grupo pré-natal. Um teste atual para trissomias fetais e vários outros distúrbios genéticos conhecidos é rotineiramente realizado como parte da triagem pré-natal. Amostras de líquido amniótico ou das vilosidades coriônicas podem ser usadas para microanálise ou análise cromossômica, e, na atualidade, o sangue materno pode ser examinado por métodos de DNA isentos de células. Os distúrbios cromossômicos que resultam em DI incluem síndrome de Down; trissomia do 18, síndrome do X frágil; genes autossômicos recessivos PRSS12, CRBN, CC2D1A, TUSC3, GRIK2 e SYNGAP1; genes autossômicos dominantes STXBP1, SYBGAP1 e SCN2A; síndrome do miado do gato e síndrome de Klinefelter (Ver Capítulo 12, Doenças Hereditárias e Genéticas).[2–4]

As causas pré-natais não genéticas incluem as seguintes:

- Malformações do SNC
- Infecções congênitas (p. ex., sífilis, rubéola, toxoplasmose, CMV), implicando em hidrocefalia (ver Figura 4.15 *online*)
- Anormalidades metabólicas (p. ex., diabetes melito, eclâmpsia, disfunção placentária)
- Toxinas e teratógenos ambientais (álcool etílico, chumbo, mercúrio, hidantoína e valproato) e exposição à radiação
- Anormalidades metabólicas (hipotireoidismo congênito)
    - Metabolismo dos aminoácidos (fenilcetonúria, doença da urina em xarope de bordo, homocistinúria, cistationinúria, hiperglicemia, acidúria argininossuccínica, citrulinemia, histidinemia, hiperprolinemia, síndrome da má absorção de metionina [doença da urina com cheiro de repolho, MIM 250900], doença de Hartnup, síndrome de Joseph, iminoglicinúria familiar)
    - Metabolismo dos lipídios (p. ex., doença de Batten, doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick, abetalipoproteinemia, doença de Refsum, leucodistrofia metacromática), que resulta em distúrbios de

armazenamento anormal (ver Figura 4.16 *online*)

  - ▼ Metabolismo dos carboidratos (p. ex., galactosemia, mucopolissacaridoses)
  - ▼ Metabolismo das purinas (p. ex., síndrome de Lesch-Nyhan, acidúria orótica hereditária)
  - ▼ Metabolismo dos minerais (p. ex., hipercalcemia idiopática, pseudopseudo-hipoparatireoidismo e pseudo-hipoparatireoidismo)
- ■ Outras síndromes (p. ex., esclerose tuberosa, síndrome de Louis-Bar).

Perinatal

- ■ Infecções (p. ex., sífilis, rubéola, toxoplasmose, CMV, HIV, HSV)
- ■ *Kernicterus*
- ■ Prematuridade (ver Figura 4.17 *online*)
- ■ Anoxia, hipoxia
- ■ Traumatismo (hemorragia do SNC [ver Figura 4.18 *online*]).

Pós-natal

- ■ Envenenamento (p. ex., chumbo, arsênio, monóxido de carbono)
- ■ Infecções (p. ex., meningite, encefalite)
- ■ Anormalidades metabólicas (p. ex., hipoglicemia, desnutrição)
- ■ Encefalite pós-vacinal
- ■ AVC
- ■ Traumatismo (hemorragia do SNC)
- ■ Hipoxia
- ■ Privação psicossocial.

❑ Achados laboratoriais

Estudos genéticos

Crianças com retardo global do desenvolvimento apresentam uma incidência de 4% de anormalidades na análise citogenética. Deve-se obter rotineiramente o cariótipo de todos os pacientes afetados, mesmo na ausência de características dismórficas. Outros fatores que devem levar à realização de exames genéticos incluem história familiar de múltiplos abortos, morte infantil inexplicada, consanguinidade parenteral ou regressão do desenvolvimento ou perda dos marcos.[5–7]

A microanálise cromossômica identifica rearranjos cromossômicos subteloméricos, que podem ser observados em 5% adicionais de crianças com DI. A FISH pode ser usada se o diagnóstico por microanálise não for disponível, ou se houver suspeita de um distúrbio telomérico específico, como a síndrome do miado do gato.[2]

A síndrome de Down (trissomia do 21) constitui a forma mais comum de DI herdada, seguida da síndrome do X frágil, causada por uma mutação de expansão anormal de um códon CGG no gene de retardo mental 1 do X frágil (FRM1). A pesquisa de mutações do X frágil deve ser considerada para pacientes de ambos os sexos, sobretudo naqueles com história familiar de deficiência intelectual.[8] Como a síndrome de Down manifesta-se frequentemente com retardo do desenvolvimento global e inespecífico em crianças pequenas, deve haver um baixo limiar para essa investigação.[5]

Exames metabólicos: a deficiência intelectual constitui uma manifestação clínica de alguns erros inatos do metabolismo; estes erros podem ser identificados por meio de triagem do recém-nascido.

Triagem da tireoide: o hipotireoidismo congênito pode resultar em deficiência intelectual; o teste da tireoide não está indicado, a não ser que as manifestações clínicas indiquem uma disfunção.

Triagem para chumbo: o chumbo é a neurotoxina ambiental mais comum. Em concentrações superiores a 10 μg/dl (0,48 μmol/l), tem sido associado a déficits cognitivos. Deve-se efetuar uma triagem em crianças de 1 a 2 anos de idade. Os fatores de risco para níveis aumentados de chumbo incluem residência em uma comunidade na qual mais de 12% das crianças apresentam níveis sanguíneos de chumbo superiores a 10 μg/dl e vivem em uma

casa construída antes de 1950.[9]

Referência

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual*, 4th ed. Washington, DC: *APA Press*; 1994.
2. Kaufman L, Ayub M, Vincent JB. The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: a review. *J Neurodev Disord*. 2010; 2:182.
3. Miller DT, Adam MP, Aradhya S *et al*. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developments disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010; 86:749.
4. de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW *et al*. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med*. 2012; 367:1921.
5. Moeschler JB, Shevell M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics*. 2006; 117:2304.
6. Ropers HH. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev*. 2008; 18:241–250.
7. Shevell M, Ashwal S, Donley D *et al*. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child *Neurology* Society. *Neurology*. 2003; 60:367.
8. Hagerman PJ. The fragile X prevalence paradox. *J Med Genet*. 2008; 45:498.
9. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Screening for elevated blood lead levels. *Pediatrics*. 1998; 101:1072.

DEMÊNCIA

❑ Definição

De acordo com o DSM-IV,[1] a demência é definida como comprometimento da memória e pelo menos de outro domínio cognitivo, como afasia, agnosia, apraxia ou funcionamento cognitivo. Também representa obrigatoriamente declínio em relação ao nível de capacidade anterior do paciente e interferência na vida diária.

❑ Manifestações clínicas

A forma mais comum de demência é a doença de Alzheimer, seguida por demência vascular, demência frontotemporal, demência com corpúsculos de Lewy, demência da doença de Parkinson e paralisia supranuclear progressiva. Estes transtornos precisam ser diferenciados da depressão, do *delirium* e dos efeitos do álcool ou de drogas. Os transtornos que não apresentam outros sintomas neurológicos incluem doença de Alzheimer, depressão, *delirium* e efeito de fármacos/drogas. Os distúrbios que contêm outros sintomas neurológicos, além da demência, compreendem neurossífilis, doença de Huntington, encefalopatia hepática, doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, transtornos tóxicos e alcoólicos, anormalidades endócrinas e neoplasias malignas.

Referência

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual*, 4th ed. Washington, DC: *APA Press*; 1994.

DEMÊNCIA COM CORPÚSCULOS DE LEWY

❑ Definição

A demência com corpúsculos de Lewy (DCL) é degenerativa e também apresenta pelo menos duas das três manifestações clínicas seguintes: flutuações cognitivas, alucinações visuais ou parkinsonismo.[1]

❑ Manifestações clínicas

Diferentemente da demência de Alzheimer, a DCL manifesta-se precocemente com alterações na atenção e nas funções visual e executiva e, apenas mais tarde, com déficits de memória. Caracteriza-se por atrofia cortical, com menos atrofia hipocampal do que aquela observada na DA, e pela presença de corpúsculos de Lewy, que consistem em agregados de alfassinucleína e proteína ubiquitina nos neurônios do córtex na necropsia (ver Figura 4.19 *online*). Não se acredita que a DCL seja um distúrbio familiar; entretanto, foi descrita uma associação recente com o gene PARK11.[2]

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de DCL é estabelecido pela avaliação clínica, por exames neuropsicológico, de neuroimagem (RM) e laboratoriais de triagem para descartar formas de demência passíveis de tratamento (déficit de vitamina B_{12}, distúrbios da tireoide, sífilis, distúrbios eletrolíticos). Não se dispõe de nenhum exame específico para o diagnóstico definitivo de DCL. O EEG pode ser útil para descartar a possibilidade de convulsão ou doença de Creutzfeldt-Jakob. Não há indicação atualmente de teste genético.

Referência

1. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J *et al*. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65:1863.
2. Bogaerts V, Engelborghs S, Kumar-Singh S *et al*. A novel locus for dementia with Lewy bodies: a clinically and genetically heterogeneous disorder. *Brain*. 2007; 130(9):2277.

DEMÊNCIA DA DOENÇA DE PARKINSON

❑ Definição

A doença de Parkinson (DP), quando grave, pode manifestar-se com demência como sintoma, superando os efeitos funcionais das manifestações motoras (ver também Transtornos do movimento) e é, então, classificada como demência da doença de Parkinson.

❑ Manifestações clínicas

O diagnóstico diferencial da doença de Alzheimer e de outras demências degenerativas é estabelecido por uma história de disfunção motora anterior à demência na DP. A demência na DP pode alcançar 41%, e, portanto, deve-se efetuar uma diferenciação de outras demências para tratamento adequado.[1] Além disso, a doença de Parkinson pode coexistir com doença de Alzheimer ou demência vascular, visto que todas as três são bastante comuns. As pesquisas continuam para determinar se a demência da doença de Parkinson e a demência com corpúsculos de Lewy podem representar diferentes manifestações da mesma doença.[2]

Os riscos para a demência da DP englobam idade avançada de início, maior duração e gravidade do parkinsonismo. Já foram descritos fatores de risco genéticos, incluindo mutações no cromossomo 1 p, no gene da ATPase, que está associado ao parkinsonismo juvenil com demência;[3] mutações de tipo multiplicação do gene da alfassinucleína; APOE ∊4 e APOE ∊2[4]; e o gene da proteína tau associada a microtúbulos (MAPT) H1/H1, que foi implicado no início mais rápido da demência.[5]

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de demência da DP é estabelecido principalmente pelo exame clínico e pela anamnese. Em geral, a demência ocorre no contexto do parkinsonismo bem estabelecido, enquanto na DCL, a demência pode ocorrer simultaneamente com o desenvolvimento dos sinais motores; já na DA, as manifestações motoras só aparecem tardiamente na evolução da doença.[6] O exame neuropsiquiátrico pode ajudar a estabelecer o diagnóstico, porém não existem critérios clínicos publicados para a demência da DP. A neuroimagem com RM revela maior atrofia com demência do que na DP sem demência, porém não é diagnóstica.[7] Devem ser realizados exames laboratoriais para descartar outras causas de demência passíveis de tratamento (hemograma completo, eletrólitos, glicose, provas de função tireoidiana e de função renal e hepática). O diagnóstico de demência da DP é sugerido quando ocorre

demência dentro de pelo menos 1 ano após o desenvolvimento de parkinsonismo estabelecido.

Referência

1. Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N *et al*. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia: relationship to age and gender. *Arch Neurol*. 1992; 49:492.
2. Lippa CF, Duda JE, Grossman M *et al*. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 2007; 68:812.
3. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A *et al*. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol*. 2005; 62:1265.
4. Huang X, Chen P, Kaufer DI *et al*. Apolipoprotein E and dementia in Parkinson disease: a meta-analysis. *Arch Neurol*. 2006; 63:189.
5. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ *et al*. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord*. 2005; 20:1571.
6. Portet F, Scarmeas N, Cosentino S *et al*. Extrapyramidal signs before and after diagnosis of incident Alzheimer disease in a prospective population study. *Arch Neurol*. 2009; 66:1120.
7. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR *et al*. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83:188.

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

❑ Definição

A demência frontotemporal (DFT) decorre da degeneração dos lobos frontal ou temporal, que resulta em anormalidades da personalidade, da linguagem e do comportamento. Trata-se de um grupo de transtornos com início na faixa de 45 a 65 anos, que podem evoluir para a demência global. Essa entidade era antigamente denominada doença de Pick; todavia, hoje em dia, esse diagnóstico é reservado para um subgrupo de pacientes que exibem corpúsculos de Pick (depósito de proteína anormal no interior das células) na necropsia ou biopsia.

❑ Manifestações clínicas

A DFT parece estar associada a anormalidades genéticas mais frequentemente do que a DA, os sintomas progridem mais rapidamente, e é menos provável que os pacientes com DFT apresentem perda da memória por ocasião do exame inicial.[1,2] Três variantes da DFT baseiam-se nos aspectos funcionais do lobo frontal. Incluem uma variante comportamental, várias variantes de afasia progressiva e demência semântica. Um grupo menor de pacientes também apresenta comprometimento motor.

Foram identificadas anormalidades genéticas recentes que estão associadas à DFT. Compreendem mutações no gene MAPT no cromossomo 17, que codifica a proteína tau (são encontradas repetições da proteína tau na deposição de corpúsculos de Pick) e uma forma anormal de TARDBP, denominada TDP43 patológica, que constitui a principal proteína patológica na demência frontotemporal positiva para ubiquitina e negativa para tau e alfassinucleína.[3]

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico consiste principalmente na avaliação clínica, no exame neuropsicológico e na neuroimagem com RM. Devem-se considerar os exames laboratoriais para descartar formas de demência passíveis de tratamento (déficit de vitamina B_{12}, distúrbios da tireoide, sífilis, distúrbios eletrolíticos). Não existe nenhum teste definitivo para o diagnóstico da DFT, porém dispõe-se atualmente de testes genéticos para algumas mutações conhecidas. É preciso ter cautela na interpretação dos resultados negativos, visto que nem todas as mutações subjacentes à DFT foram identificadas.[4]

Referência

1. Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry*. 2002; 180:140–143.

2. Rosen HJ, Hartikainen KM, Jagust W *et al*. Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration from Alzheimer disease. *Neurology*. 2002; 58:1608.
3. Hardy J, Parastoo M, Bryan JT. Frontal temporal dementia: dissecting the aetiology and pathogenesis. *Brain*. 2006; 26(4):830–831.
4. Goldman JS, Rademakers R, Huey ED *et al*. An algorithm for genetic testing of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2011; 76:475.

DEMÊNCIA VASCULAR

❑ Definição

Descrita pela primeira vez por Binswanger e Alzheimer, a demência vascular ou comprometimento cognitivo vascular é um grupo heterogêneo de distúrbios vasculares cerebrais que resultam em demência. Três entidades patológicas contribuem para esse distúrbio: infartos corticais, infarto lacunar e isquemia subcortical crônica.[1] A demência vascular constitui a segunda forma mais comum de demência nos EUA e na Europa.

❑ Manifestações clínicas

As manifestações clínicas variam, dependendo da localização da lesão subjacente. Os padrões de demência podem ser divididos em lesão isquêmica cortical ou subcortical, sendo a mais grave aquela em que ocorre dano da região do tálamo.[2]

As condições relacionadas com a demência vascular incluem angiopatia amiloide cerebral, que é causada pelo depósito de amiloide nos vasos cerebrais, resultando em hemorragia ou infarto; arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL), a qual é causada por uma mutação no gene NOTCH3, sucedendo-se em leucoenceflopatia, infartos subcorticais, enxaqueca e sintomas psiquiátricos, e demência mista da doença vascular cerebral e DA, que é observada em 35 a 50% dos pacientes com DA.[1]

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico é estabelecido por neuroimagem (a RM é significativamente mais sensível do que a TC). Quando são encontradas evidências de infarto do SNC, outros exames para determinar o subtipo ou a etiologia do acidente vascular cerebral (AVC) devem ser realizados, englobando Doppler da artéria carótida, ecocardiograma e monitor Holter. Os pacientes devem ser examinados para hipertensão, diabetes melito e hiperlipidemia. Se um paciente tiver uma história sugestiva de ACADISL, dispõe-se, no comércio, de um teste genético para o gene NOTCH3 (ver Figura 4.20 *online*).

Referência

1. Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke*. 2012; 43:2526.
2. Benitsy S, Gouw AA, Porcher R *et al*. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80:478.

DOENÇA DE ALZHEIMER

❑ Definição

A doença de Alzheimer (DA) refere-se ao início insidioso de demência, devido à atrofia cortical com acúmulo de placas contendo proteínas anormais e emaranhados fibrilares nos neurônios. A proteína anormal dominante é o peptídio Aβ, uma forma de amiloide.

❑ Manifestações clínicas

A DA constitui a causa mais comum de demência em adultos mais velhos. Começa de modo insidioso e evolui no

decorrer de 5 a 10 anos para disfunção cortical grave. A incidência da DA duplica a cada 5 anos, começando com 1% no grupo etário dos 60 aos 64 anos e aumentando até 40% no grupo dos 85 a 89 anos. Em pacientes com mais de 60 anos que apresentam demência, as causas habituais consistem em DA, em 60 a 80% dos casos, demência vascular em 10 a 20%, demência com corpúsculos de Lewy em 10%, demência frontotemporal em 10% e doença de Parkinson com demência em 5%.[1] Na atualidade, estudos recentes sugerem que pacientes com alguns tipos de câncer podem apresentar um risco diminuído de DA.[2] Devem ser realizados exames laboratoriais para descartar causas de demência passíveis de tratamento; atualmente, o diagnóstico definitivo de DA não é possível, embora novos biomarcadores sejam mais úteis para sugerir o diagnóstico.

❑ Exames laboratoriais

A triagem inicial para pacientes com demência deve incluir determinação dos níveis de vitamina B_{12} e provas de função da tireoide para descartar deficiências. Os exames de triagem de rotina, como hemograma completo, eletrólitos, glicose e provas de função renal e hepática, não demonstraram ser úteis na população geral. A triagem para neurossífilis deve ser efetuada se houver suspeita aumentada, e a determinação do folato eritrocitário em alcoólicos pode ajudar na diferenciação desses distúrbios. Em pacientes com mieloma múltiplo ou câncer de mama ou de próstata, o cálcio ionizado também pode ser útil. Em pacientes com rápida evolução da doença ou que têm menos de 60 anos de idade, a American Academy of Neurology recomenda os seguintes exames: sorologia, LCS e EEG.[3] O padrão de referência para o diagnóstico de DA é o achado histológico de placas e novelos fibrilares na biopsia ou necropsia do cérebro (ver Figura 4.21 *online*).

Testes genéticos

A DA de início precoce (< 60 anos de idade) tem sido associada a três genes observados em aproximadamente 60% desses casos e é transmitida como caráter autossômico dominante. O gene APP (proteína precursora amiloide) no cromossomo 1q (também observado na síndrome de Down) e o PSEN1 (pré-senilina 1) no cromossomo 14q são os genes mais comuns afetados, enquanto PSEN2 (pré-senilina 2) no cromossomo 1q é raro. Não existe teste comercial para esses genes, e, para excluir por completo quaisquer anormalidades, o sequenciamento gênico completo seria necessário, visto que já foram identificadas numerosas mutações. As mutações de APP aumentam a produção de Aβ amiloidogênico ou alteram a razão entre Aβ42 e Aβ40. As mutações do gene PSEN1 na DA estão mais provavelmente envolvidas na clivagem da APP pela γ-secretase. O PSEN2 assemelha-se ao PSEN1, afetando a clivagem de APP, e também eleva a atividade apoptótica, que resulta em neurodegeneração.[4]

O alelo do gene APOE ∊4 foi associado à DA de início tardio e à demência vascular. A lipoproteína APOE está envolvida na homeostasia do colesterol e na proteção neuronal do cérebro. Além disso, pode participar no depósito de Aβ. A APOE ∊4 pode ser medida no soro, e a presença de níveis elevados foi associada à DA de início tardio e doença vascular aterosclerótica.[5] O teste genérico para a DA de início tardio é controverso, devido à obtenção de um número significativo de resultados tanto falso-positivos quanto falso-negativos; além disso, APOE ∊4 é um gene de suscetibilidade, e 40% dos pacientes com DA não exibem o gene APOE ∊4.[6] Dispõe-se, em laboratórios comerciais, de um teste para o alelo APOE ∊4. Um número aumentado de alelos APOE ∊4 está associado a um maior risco de doença, e o risco também depende da idade, do sexo e da raça do indivíduo.

Exame de sangue e análise do LCS

Biomarcadores, incluindo níveis elevados da proteína tau e níveis diminuídos de Aβ40 e 42 no LCS e no plasma, podem indicar o desenvolvimento de DA ou sugerir o seu diagnóstico.[7–9]

Referência

1. Hebert LE, Scherr PA, Bienas JL *et al*. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*. 2003; 60:1119.
2. Musicco M, Adorni F, DiSanto S *et al*. Inverse occurrence of cancer and Alzheimer disease: a population-based incidence study. *Neurology*. 2013; 81(4):322–328.
3. Knopman Ds, DeKosky ST, Cummings JL *et al*. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56:1143.

4. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D *et al*. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*. 1999; 65:664.
5. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP *et al*. Apolipoprotein E epsilon 4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2002; 137:149.
6. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW *et al*. APOE e4 association with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology*. 1996; 46:763.
7. Galasko D, Clark C, Chang L *et al*. Assessment of CSF levels of tau protein in mildly demented patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997; 48:632.
8. Kahle PJ, Jakowec M, Teipel SJ *et al*. Combined assessment of tau and neuronal thread protein in Alzheimer's disease CSF. *Neurology*. 2000; 54:1498.
9. Sunderland T, Linker G, Mirza N *et al*. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*. 2003; *289*:2094.

DOENÇA DE HUNTINGTON

A doença de Huntington (DH) é neurodegenerativa e manifesta-se com movimentos coreiformes, transtorno psiquiátrico e demência (ver DH na seção de Transtornos do movimento).



TRANSTORNOS DE ALTERAÇÃO DO ESTADO MENTAL

COMA E TORPOR

❑ Definição

O coma é definido como um estado de inconsciência de mais de 6 h de duração. Não há resposta a estímulos externos, incluindo dor e movimentos voluntários. O torpor é definido como diminuição do nível de consciência, em que se observa apenas resposta à dor.

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes com coma ou torpor respondem pouco ou não respondem a estímulos externos. As causas são numerosas e podem ser divididas em várias categorias etiológicas (ver "Causas", adiante). A meta dos exames complementares consiste em identificar o mais rápido possível as condições passíveis de tratamento, incluindo infecção, anormalidades metabólicas, crises convulsivas, intoxicações/superdosagem de fármacos/drogas e lesões cirúrgicas. O diagnóstico é estabelecido com base no exame físico e neurológico, na anamnese, na neuroimagem e nos exames laboratoriais.[1,2]

❑ Causas

Venenos, substâncias ou toxinas

- Sedativos (principalmente álcool etílico e barbitúricos)
- Inibidores enzimáticos (sobretudo salicilatos, metais pesados, fosfatos orgânicos, cianeto)
- Outros (p. ex., para-aldeído, álcool metílico, etilenoglicol).

Distúrbios cerebrais

- Contusão encefálica, hemorragia, infarto, crise epiléptica ou aneurisma
- Massa encefálica (p. ex., tumor, hematoma, abscessos, parasitas)
- Hematoma subdural ou extradural
- Oclusão do seio venoso
- Hidrocefalia

- Hipoxia
- Diminuição do conteúdo e da tensão de O_2 no sangue (p. ex., doença pulmonar e grandes altitudes) (ver Figura 4.22 *online*)
- Diminuição do conteúdo de O_2 no sangue com tensão normal (p. ex., anemia, intoxicação por monóxido de carbono, metemoglobinemia)
- Infecção (p. ex., meningite, encefalite)
- Estado pós-ictal
    - Anormalidades vasculares (p. ex., hemorragia subaracnóidea, encefalopatia hipertensiva [ver Figura 4.23 *online*], choque, infarto agudo do miocárdio, estenose aórtica, doença de Adams-Stokes, taquicardias)
- Anormalidades metabólicas, como hiponatremia com mielinólise pontina central (ver Figura 4.24 *online*)
- Desequilíbrio acidobásico (acidose, alcalose)
- Desequilíbrio eletrolítico (aumento ou diminuição dos níveis de sódio, potássio, cálcio, magnésio)
- Porfirias
- Aminoacidúrias
- Uremia
- Encefalopatia hepática
- Outros distúrbios (p. ex., leucodistrofias, doenças de armazenamento de lipídios, síndrome de Bassen-Kornzweig)
- Déficits nutricionais (p. ex., vitamina B_{12}, tiamina, niacina, piridoxina).

Distúrbios endócrinos

- Pâncreas (coma diabético, hipoglicemia)
- Tireoide (mixedema, tireotoxicose)
- Suprarrenais (doença de Addison, síndrome de Cushing, feocromocitoma)
- Pan-hipopituitarismo
- Paratireoides (hipofunção ou hiperfunção).

Transtornos psicogênicos passíveis de simular coma

- Depressão, catatonia
- Simulação
- Histeria, transtorno de conversão.

A investigação inicial deve basear-se nas manifestações clínicas. A rápida avaliação das lesões passíveis de tratamento, sobretudo tratamento cirúrgico, pode melhorar a sobrevida. As condições possíveis de serem confundidas com coma ou torpor incluem síndrome de encarceramento, mutismo acinético e não responsividade psicogênica. Nas crianças, deve-se considerar também a possibilidade de paralisia completa com lesões do tronco encefálico, botulismo e síndrome de Guillain-Barré.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico é estabelecido com base no exame clínico, anamnese e TC de urgência para descartar possíveis anormalidades estruturais, como papiledema, alterações neurológicas focais, acidente vascular cerebral agudo, lesão expansiva ou síndrome de herniação.

Em pacientes com febre, deve-se realizar uma punção lombar para descartar a meningite bacteriana ou encefalite viral. Recomenda-se a realização de exames de neuroimagem antes da punção lombar em um paciente comatoso, a fim de evitar a precipitação de herniação transtentorial.[3] O exame do LCS contribui para descartar a possibilidade de hemorragia subaracnóidea (ausência de xantocromia) quando a TC está normal e pode ajudar no diagnóstico de doenças desmielinizantes, inflamatórias e neoplásicas, com avaliação do nível de glicose, citologia e OCB.

Os exames de sangue para descartar causas de coma e torpor passíveis de tratamento abrangem os seguintes:

- Hemograma completo
- Eletrólitos séricos, cálcio, magnésio, fosfato, glicose, ureia e creatinina
- Provas de função hepática e de função renal
- Cetonas, lactose e osmolaridade para descartar a possibilidade de coma diabético
- Gasometria arterial
- Tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP)
- Pesquisa inicial de substâncias, incluindo etanol, paracetamol, salicilatos, opiáceos, benzodiazepínicos, barbitúricos, cocaína, anfetaminas, etilenoglicol e metanol.

Se a triagem inicial não revelar a causa, outros exames devem incluir:

- Hemoculturas
- Provas de função tireoidiana e suprarrenal
- Esfregaço sanguíneo: para triagem de púrpura trombocitopênica trombótica e hemólise
- LDH, dímero-D e fibrinogênio para descartar a possibilidade de coagulação intravascular disseminada
- Anticorpos antifosfolipídio, se houver suspeita de distúrbio da coagulação
- Carboxi-hemoglobina, caso exista suspeita de intoxicação por monóxido de carbono.

Referência

1. Goldman L *et al*. *Cecil Medicine. Coma and Other Disorders of Consciousness*, 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012.
2. Plum F, Posner JB. *The Diagnosis of Stupor and Coma*, 4th ed. Philadelphia, PA: FA Davis; 1995.
3. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J *et al*. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med*. 2001; 345:1727.

CONVULSÕES

❑ Definição

As convulsões representam uma súbita alteração de comportamento, em consequência de disfunção encefálica.

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam um dos três seguintes grupos principais: *crises epilépticas* (resultantes de hipersincronização elétrica de redes neuronais no córtex cerebral), *crises provocadas* (em consequência de anormalidades metabólicas, abstinência de substâncias e álcool etílico, e doença aguda ou distúrbios neurológicos, como acidente vascular cerebral) e eventos *não epilépticos* (semelhantes à epilepsia, como síncope, transtornos psicológicos, enxaqueca e ataque isquêmico transitório).

As condições associadas à atividade convulsiva compreendem as seguintes:

- Tumores, abscessos e lesões expansivas no encéfalo
- Distúrbios circulatórios, como trombose, hemorragia, embolia, encefalopatia hipertensiva, malformações vasculares e angiite
- Distúrbios hematológicos, como anemia falciforme, leucopenia e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)
- Anormalidades metabólicas, entre as quais, DM, hipertireoidismo
- Porfiria, eclâmpsia e insuficiência renal
- Substâncias passíveis de induzir crises convulsivas, como *crack*, cocaína, anfetaminas, efedrina e outros simpaticomiméticos
- Distúrbios alérgicos, incluindo reações medicamentosas e reações pós-vacinais
- Distúrbios no metabolismo dos aminoácidos, como fenilcetonúria e doença da urina em xarope de bordo

- Distúrbios no metabolismo dos lipídios, como leucodistrofias e lipidoses
- Glicogenoses
- Infecções, meningite, encefalite e encefalite pós-infecciosa (sarampo, caxumba)
- Na infecção feto-materna com rubéola, sarampo e caxumba
- Doenças cerebrais degenerativas.

O diagnóstico de convulsão exige uma anamnese excelente e avaliação dos eventos que levam à convulsão e ao comportamento durante a crise e depois dela. A principal meta consiste em determinar se o evento foi uma convulsão e, em caso positivo, se a crise foi epiléptica ou em consequência de uma causa passível de tratamento ou prevenção. O eletroencefalograma (EEG) pode ser diagnóstico nas crises epilépticas. Além disso, determina se um paciente tem crises generalizadas ou parciais. Devem-se obter exames de neuroimagem (RM) para descartar a possibilidade de anormalidades estruturais no encéfalo.[1]

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico laboratorial é direcionado para identificar a causa subjacente de uma crise provocada ou não epiléptica. Os mais importantes incluem exames de sangue para eletrólitos, glicose, cálcio, magnésio, exames hematológicos, provas de função renal, provas de função hepática e triagem toxicológica. Os exames para diagnóstico de distúrbios subjacentes devem ser realizados, conforme indicado pela anamnese e pelo exame físico. A punção lombar é útil em casos de processo infeccioso agudo acometendo o SNC, ou se o paciente tiver história de câncer. Em outras circunstâncias, o exame pode levar a erros, visto que há possibilidade de uma crise prolongada causar pleocitose do LCS.[2]

As anormalidades do metabolismo dos carboidratos podem resultar em crises com hipoglicemia (glicose < 40 mg/dl) ou hiperglicemia (glicose > 400 mg/dl). O desequilíbrio eletrolítico é responsável por alterações neurológicas quando o nível de sódio é < 120 ou > 145 mEq/l, o nível de cálcio é < 7 mg/dl, ou o nível de magnésio está baixo. A hiperosmolalidade (osmolalidade sérica > 300 mOsm/l) também pode resultar em atividade convulsiva.

Os exames laboratoriais que contribuem para diferenciar entre convulsões e síncope ou anormalidades psicogênicas incluem creatinina fosfoquinase (CPK), cortisol, contagem de leucócitos, LDH, CO_2 e amônia. O nível de CPK pode estar elevado após crises generalizadas, mas não habitualmente depois de uma crise parcial.[2]

Referência

1. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth, G *et al*. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2007; 69:1996.
2. Petramfar P, Yaghoobi E, Nemati R *et al*. Serum creatine phosphokinase is helpful in distinguishing generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and vasovagal syncope. *Epilepsy Behav*. 2009; 15:330.

DELIRIUM

❑ Definição

De acordo com o DSM-IV, o *delirium* é definido pela presença de quatro manifestações essenciais: perturbação da consciência, alteração da cognição, desenvolvimento em um curto período de tempo e etiologia devido a uma doença clínica, abuso de substância ou intoxicação ou efeito medicamentoso. Outras características que podem acompanhar o *delirium* incluem transtornos psicomotores e transtornos emocionais.[1]

❑ Manifestações clínicas

Em pacientes idosos e naqueles com doença clínica, o *delirium* e os estados confusionais não são raros. O diagnóstico de *delirium* exige o reconhecimento da presença de *delirium* pelo médico, anamnese detalhada e exame

físico completo, exame neurológico e pesquisa para determinar a etiologia subjacente. O diagnóstico diferencial inclui fenômeno crepuscular, estado epiléptico não convulsivo, demência, doença psiquiátrica primária e síndromes focais, como afasia de Wernicke, síndrome de Anton e tumor cerebral, principalmente no lobo frontal.

❑ Achados laboratoriais

Recomendam-se exames específicos com base na anamnese e no exame físico. A triagem geral deve incluir eletrólitos, creatinina, glicose, cálcio, hemograma completo e exame de urina. Deve-se solicitar a determinação dos níveis de substâncias apropriadas. Pode ocorrer *delirium* mesmo com níveis terapêuticos de digoxina, lítio ou quinidina. Deve-se considerar uma triagem toxicológica no sangue e na urina. A gasometria para descartar a possibilidade de hipoxia, alcalose respiratória (que pode ser observada na sepse, insuficiência hepática ou doença cardiopulmonar) e acidose metabólica é útil. As provas de função hepática podem contribuir para o estabelecimento do diagnóstico em pacientes com história de alcoolismo ou doença hepática. As provas de função tireoidiana e a dosagem da vitamina B_{12} podem ser úteis em pacientes com história de declínio cognitivo no decorrer de vários meses.[2]

Referência

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual*, 4th ed. Washington, DC: APA Press; 1994.
2. Plaschke K, von Haken R, Scholz M *et al*. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med*. 2008; 34:431.

SÍNDROME DE REYE (ENCEFALOPATIA TÓXICO-METABÓLICA AGUDA)

❑ Definição

A síndrome de Reye é uma encefalopatia não inflamatória tóxica aguda, com alterações gordurosas do fígado e dos rins. Raramente, as alterações gordurosas também são observadas no coração e no pâncreas.

❑ Manifestações clínicas

A síndrome acomete tipicamente crianças durante a recuperação de influenza, varicela ou doença viral inespecífica e está associada ao uso de ácido acetilsalicílico. A síndrome de Reye manifesta-se com náuseas, vômitos, cefaleia e *delirium,* com evolução frequente para o coma. Tendo em vista que o ácido acetilsalicílico já foi identificado como importante fator precipitante no desenvolvimento da síndrome de Reye, essa complicação praticamente desapareceu.[1] O diagnóstico diferencial inclui sepse, meningite, tumor cerebral e hemorragia intracraniana e, em crianças pequenas, síndrome do bebê sacudido. Exames de imagem devem ser realizados para descartar a possibilidade de hemorragia ou massa intracraniana e trombose do seio.

❑ Achados laboratoriais

- Os critérios diagnósticos para síndrome de Reye incluem aumento acentuado da pressão do LCS sem outras anormalidades
- Os exames de triagem para eliminar outras etiologias englobam hemograma completo, níveis de glicose, eletrólitos, ureia, creatinina, cálcio, magnésio e fosfato
- Os níveis séricos de AST, ALT ou amônia podem estar três vezes acima do limite superior da normalidade
- Na biopsia do fígado, são observadas alterações gordurosas panlobulares não inflamatórias.

Referência

1. Belay ED, Bresee JS, Holman RC *et al*. Reye’s syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med*. 1999; 340:1377.



COREIA DE SYDENHAM

❑ Definição

A coreia de Sydenham constitui uma sequela da febre reumática aguda.

❑ Manifestações clínicas

A coreia de Sydenham refere-se à forma adquirida mais comum de coreia na infância. O início é habitualmente observado no decorrer de 1 a 8 meses após a infecção e pode ser insidioso ou abrupto.[1] O diagnóstico é estabelecido com base na avaliação clínica. No momento atual, não existe nenhum exame laboratorial específico, embora a pesquisa inicial para infecção estreptocócica e os títulos de ASO possam ser úteis.

Referência

1. Eshel G, Lahat E, Azizi E *et al*. Chorea as a manifestation of rheumatic fever—a 30-year survey (1960–1990). *Eur J Pediatr*. 1993; 152:645.

DISTONIA

❑ Definição

A distonia caracteriza-se por um transtorno do movimento com contrações musculares sustentadas. Pode ser hereditária ou adquirida.

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam movimentos de torção repetitivos e postura anormal. A classificação baseia-se na idade de início, distribuição anatômica e etiologia. Na distonia primária, não há sintomas neurológicos além dos achados distônicos, ao passo que, na distonia secundária, pode haver achados adicionais, como espasticidade, ataxia, fraqueza muscular, comprometimento ocular ou cognitivo ou convulsões.[1,2]

Foi estabelecida uma etiologia genética para a distonia, em que as duas mutações mais comuns do gene TOR1A na distonia DYT1 e o gene THAP1 na distonia DYT6 representam a distonia de início precoce e de início tardio, respectivamente.[3,4] A distonia que responde à dopa manifesta-se no início da infância com distonia focal e, com frequência, deve-se a uma distonia DYT5 autossômica dominante causada por mutação no gene da GTP ciclo-hidrolase-1.[5]A síndrome de Segawa, uma forma autossômica recessiva, é causada por uma mutação no gene da tirosina hidroxilase.[6]

O diagnóstico de distonia é estabelecido predominantemente com base no exame clínico, que dispensa uma atenção especial para a avaliação dos transtornos do movimento.

❑ Achados laboratoriais

Dispõe-se de um teste genético para o gene da distonia DYT1 na distonia de início precoce, e, em algumas áreas, pode-se obter um teste genético para distonia DYT5. Outros exames que aauxiliam na exclusão da distonia secundária incluem exames de neuroimagem com RM ou TC para avaliação dos núcleos da base, hemograma completo, eletrólitos, provas de função renal e de função hepática, ANA, ceruloplasmina, nível sérico de cobre e cobre na urina de 24 h para descartar a doença de Wilson e velocidade de hemossedimentação.

Referência

1. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006; 5:780.
2. Phukan J, Albanese A, Gasser T *et al*. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2011; 10:1074.

3. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D *et al*. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology*. 2000; 54:1746.
4. Fuchs T, Gavarini S, Saunders-Pullman R *et al*. Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. *Nat Genet*. 2009; 41:286.
5. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P *et al*. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80:839.
6. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol*. 2003; 54 (Suppl 6):S32.

DOENÇA DE HUNTINGTON

❑ Definição

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa herdada como caráter autossômico dominante e causada pela expansão repetida do gene huntingtina no cromossomo 4 p. A doença exibe taxas variáveis de penetração nas famílias acometidas, porém contém penetrância completa quando o tamanho da repetição é > 38.[1]

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam movimentos coreiformes, transtorno psiquiátrico e demência. A diferenciação de outras demências neurodegenerativas baseia-se na preexistência de movimentos coreiformes e/ou doença psiquiátrica e de outros transtornos do movimento pelo tipo de movimentos anormais.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de DH baseia-se na história familiar, na avaliação clínica e em testes genéticos. Dispõe-se também de triagem genética para familiares que desejam conhecer o risco da doença. Na atualidade, há no comércio um teste para o comprimento da repetição CAG, com boa sensibilidade e especificidade de 100%, fundamentada em um ponto de corte de > 38 repetições para DH.[2] A neuroimagem não é mais recomendada.

Referência

1. Richards RI. Dynamic mutations: a decade of unstable expanded repeats in human genetic disease. *Hum Mol Genet*. 2001; 10:2187.
2. Kremer B, Goldberg P, Andrew SE *et al*. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med*. 1994; 330:1401.

DOENÇA DE PARKINSON

❑ Definição

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo, que resulta da perda das células dopaminérgicas na substância negra.

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e distúrbio da marcha. Nos estágios avançados, a DP pode resultar em demência (ver Demência). O diagnóstico diferencial inclui tremor essencial, demência com corpúsculos de Lewy, degeneração basal cortical, paralisia supranuclear progressiva e atrofia de múltiplos sistemas. Além disso, precisa ser diferenciada do parkinsonismo secundário em consequência de substâncias, toxinas, traumatismo cranioencefálico, infecções, doença vascular cerebral e distúrbios metabólicos.[1]

O diagnóstico baseia-se na avaliação clínica, e não existem exames fisiológicos ou de sangue específicos para confirmar o diagnóstico. O exame de neuroimagem geralmente não é útil para diferenciar a DP de outras síndromes com distúrbios motores. A RM pode ser realizada para descartar anormalidades estruturais do encéfalo. A disfunção olfatória é observada precocemente na DP, e a realização de exame pode ajudar a estabelecer o

diagnóstico.[2] Na necropsia, o corte macroscópico do tronco encefálico através da substância negra revela a perda de pigmentação. O exame microscópico demonstra a perda de neurônios e corpúsculos de Lewy (ver Figuras 4.19 e 4.25 *online*).

Leitura sugerida

1. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006; 5:75.
2. Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A *et al*. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:1749.

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

❑ Definição

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo, que pode ser familiar, resultando em fraqueza muscular e morte.

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes com ELA apresentam disfunção dos neurônios motores superior e inferior, que começa nas regiões craniana/bulbar, cervical, torácica ou lombossacral. A doença evolui continuamente no decorrer de anos, espalhando-se para as outras regiões e resultando em perda de peso e consumpção muscular. A ELA familiar é responsável por 5 a 10% de todos os casos de ELA (ver Figura 4.26 *online*).

O diagnóstico é estabelecido com base na história clínica e no exame físico. Os estudos de condução de nervos sensitivos e motores e a eletromiografia podem ajudar a confirmar o diagnóstico na presença de manifestações de desnervação e reinervação agudas e crônicas. Com o exame de neuroimagem, é possível descartar outros diagnósticos prováveis.

❑ Achados laboratoriais

O nível de creatinoquinase pode estar elevado em até 1.000 U/l devido à desnervação.

O exame do LCS pode descartar a possibilidade de doença de Lyme, infecção pelo HIV, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, neoplasia maligna e síndromes paraneoplásicas secundárias a linfoma ou câncer de mama.

Dispõe-se, no comércio, de um teste genético para ELA familiar. Ocorrem mutações nos genes SOD1, TARDBP, FUS, FIG4, ANG, Alsin (ALS2), VAPB, OPTN e SETX (ver Capítulo 12, Doenças Hereditárias e Genéticas).

A biopsia muscular pode descartar a miopatia. Na ELA, ocorrem desnervação e reinervação crônicas.

PARALISIA CEREBRAL

❑ Definição

A paralisia cerebral é uma disfunção não progressiva das regiões motoras cerebrais, em consequência de icterícia perinatal ou asfixia.[1]

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam coreia e anormalidades do tônus muscular, anormalidades dos reflexos e da coordenação na infância. O diagnóstico baseia-se principalmente na anamnese e nos achados físicos.

❑ Achados laboratoriais

Os exames que podem ajudar a descartar causas alternativas, como desenvolvimento anormal do cérebro e infartos, incluem RM, ultrassonografia craniana e TC. O EEG também pode ser realizado para descartar convulsões. Os exames laboratoriais, entre os quais tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (TTP), níveis de

proteínas C e S e antitrombina, podem descartar a possibilidade de coagulopatia como base para o acidente vascular cerebral que pode simular a paralisia cerebral.

Referência

1. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med*. 1994;330:188.

PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA

❑ Definição

A paralisia supranuclear progressiva (PSP) é um distúrbio neurodegenerativo, que resulta em perda dos neurônios e da glia nos núcleos da base, tronco encefálico, córtex cerebral, núcleo denteado e parte superior da medula espinal.

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson. Os sintomas mais específicos da PSP incluem paralisia do olhar supranuclear vertical e quedas inexplicáveis devido à instabilidade postural. Foi sugerida uma suscetibilidade genética, porém não foi encontrada nenhuma anormalidade desse tipo como causa. O diagnóstico de PSP é estabelecido com base no exame clínico.

❑ Achados laboratoriais

À semelhança da DP, os exames laboratoriais e de imagem não são definitivos e devem ser realizados para descartar formas de doença passíveis de tratamento (encefalite, uso de substâncias dopaminérgicas, tumores e doença de Whipple). Os exames de sangue, urina e LCS estão normais na PSP. Estudos recentes sugerem que podem existir biomarcadores para a PSP, incluindo baixo nível de ácido homovanílico no LCS e níveis reduzidos da proteína tau.[1,2] O exame patológico do encéfalo na necropsia identifica a presença de emaranhados neurofibrilares globosos dentro dos neurônios e da glia, predominantemente nos núcleos da base, como achado típico da PSP,[3] e atrofia do mesencéfalo e córtex cerebral com hipopigmentação da substância negra e *locus ceruleus*.[4] Os filamentos anormais são compostos de tau 4R.[5,6]

Referência

1. Mendell JR, Engel WK, Chase TN. Modification by L-dopa of a case of progressive supranuclear palsy. With evidence of defective cerebral dopamine metabolism. *Lancet*. 1970;1:593.
2. Urakami K, Wada K, Arai H *et al*. Diagnostic significance of tau protein in cerebrospinal fluid from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*. 2001; 183:95.
3. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol*. 2009; 8:270.
4. Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D *et al*. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*. 1994; 44:2015.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N *et al*. *Robbins and Code Trend Pathologic Basis of Disease*, 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2004:1318.
6. Takahashi M, Weidenheim KM, Dickson DW *et al*. Morphological and biochemical correlations of abnormal tau filaments in progressive supranuclear palsy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61:33.

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

❑ Definição

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é um distúrbio motor, em que o indivíduo sente a necessidade de movimentar as pernas para aliviar o desconforto. Pode ser primária ou secundária. A forma idiopática primária desse distúrbio está associada a um componente familiar em pacientes com início antes dos 40 anos de idade. Foi

constatada a associação da SPI a variantes genéticas de BTBD9 e MEIS1, ambas as quais influenciam a expressão do distúrbio e estão envolvidas na homeostasia do ferro.[1,2] A SPI também pode estar associada a vários distúrbios clínicos, incluindo deficiência de ferro, doença renal, diabetes melito, esclerose múltipla, doença de Parkinson, gravidez, doença reumática e insuficiência venosa.

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes demonstram uma necessidade irresistível de mover-se, mais comumente quando estão em repouso ou tentando dormir, devido a sensações desagradáveis nas pernas ou em outras partes do corpo. O diagnóstico de SPI é estabelecido principalmente com base na avaliação clínica e anamnese. No momento atual, não se dispõe de nenhum teste genético no comércio. Os distúrbios clínicos subjacentes que podem ser causadores devem ser excluídos por meio de exames apropriados.

Referência

1. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P *et al*. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*. 2007; 39:1000.
2. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing*. 1994; 23:200.

SÍNDROME DE LESCH-NYHAN

❑ Definição

A síndrome de Lesch-Nyhan é um traço recessivo ligado ao cromossomo X, que resulta em hiperuricemia.

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam inicialmente retardo mental, desenvolvimento tardio, sintomas motores extrapiramidais e comportamento de automutilação; além disso, ocorrem gota grave e distúrbios renais. Foi identificado uma mutação genética no gene da enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase, resultando em atividade enzimática deficiente. Foram relatadas numerosas mutações desse gene.[1]

❑ Achados laboratoriais

Dispõe-se de um teste genético molecular com análise da sequência de toda a região de codificação para a síndrome de Lesch-Nyhan, contendo teste de portador e teste pré-natal.

Referência

1. Mak BS, Chi CS, Tsai CR *et al*. New mutations of the HPRT gene in Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatr Neurol*. 2000; 23:332.

SÍNDROME DE TOURETTE

❑ Definição

A síndrome de Tourette (ST) é um transtorno neuropsiquiátrico herdado de etiologia desconhecida, que resulta em tiques motores e fônicos com início na infância.

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes apresentam movimentos e sons súbitos e repetitivos. O transtorno pode ser crônico ou transitório. Há um componente genético, que é complexo e foi associado a uma mutação do gene SLITRK1 no cromossomo 13.[1] Esse gene parece estar envolvido no crescimento dendrítico. Pacientes com ST também apresentam frequentemente condições comórbidas, como transtorno de déficit de atenção, transtorno obsessivo-compulsivo, comportamento obsessivo-compulsivo, transtornos de aprendizagem e transtorno desafiador de oposição.[2]

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de ST é estabelecido predominantemente com base no exame clínico e na anamnese. O exame de neuroimagem não é útil. Não se dispõe de nenhum exame laboratorial para um diagnóstico positivo de ST; contudo, deve-se efetuar um teste para substâncias na exclusão de tiques secundários, sobretudo para cocaína e agentes bloqueadores dos receptores de dopamina. O exame de um esfregaço sanguíneo pode afastar a possibilidade de neuroacantocitose, que tem sido associada a tiques.

Referência

1. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ *et al*. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science*. 2005; 310:317.
2. Freeman RD, Fast DK, Burd L *et al*. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol*. 2000; 42:436.

TREMOR ESSENCIAL

❑ Definição

O tremor essencial (TE) é definido como a ocorrência de tremor isolado sem outros sintomas fisiológicos ou psicológicos. É comum e pode ser observado em até 5% da população.[1]

❑ Manifestações clínicas

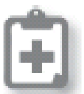
Os pacientes apresentam tremor ao esforço do grupo muscular afetado. O estresse mental ou físico pode agravar os sintomas. São mais comuns os tremores das mãos ou dos braços, porém a cabeça, o pescoço, a mandíbula e outras partes do corpo podem ser acometidas. Existe uma complexa herança genética do TE, e uma forma dominante revela uma ligação com *loci* genéticos nos cromossomos 2 P, 3q13 e 6 p23.[2] Em um estudo, alterações neuropatológicas observadas no encéfalo de pacientes com TE na necropsia revelaram a presença de corpúsculos de Lewy no tronco encefálico e alterações degenerativas no cerebelo.[3] Um estudo separado demonstrou perda de neurônios pigmentados no *locus ceruleus*.[4]

❑ Achados laboratoriais

No momento atual, não se dispõe de nenhum teste genético comercial para o TE, embora se trate de uma forma comum de distúrbio motor que deve ser diferenciada de outros distúrbios progressivos e passíveis de tratamento, como doença de Parkinson e distúrbios metabólicos. Exames laboratoriais para doença da tireoide (TSH e T4 livre), diabetes melito e níveis de substâncias (substâncias simpaticomiméticas e estimulantes), cafeína e álcool podem descartar causas de tremor não essencial.

Referência

1. Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord*. 1998; 13:5.
2. Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J *et al*. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain*. 2006; 129:2318.
3. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP *et al*. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007; 130:3297.
4. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN *et al*. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology*. 2008;70:1452.



TRAUMATISMO E DISTÚRBIOS VASCULARES DO SNC

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

❑ Definição

O acidente vascular cerebral ou acidente vascular encefálico refere-se à perda de função de determinada área do cérebro, em consequência de comprometimento vascular. O acidente vascular cerebral ou isquemia do cérebro pode ser transitório ou permanente. As causas compreendem hemorragia intracerebral (ver Figura 4.27 *online*) ou subaracnóidea (ver Figura 4.28 *online*) e isquemia trombótica ou embólica (ver Figura 4.29 *online*). Uma revisão dos dados sobre acidente vascular cerebral da American Heart Association mostra que a maioria dos casos de acidente vascular cerebral deve-se à ocorrência de isquemia (87%), seguida de hemorragia intracerebral (10%) e hemorragia subaracnóidea (3%).[1]

❑ Manifestações clínicas

Os sinais iniciais dependem do tamanho e da localização do infarto. Os fatores de risco consistem em hipertensão, traumatismo, fármacos, tabagismo, alcoolismo, aterosclerose e malformações vasculares.

O diagnóstico de acidente vascular cerebral é estabelecido com base na anamnese, no exame físico e nos exames de neuroimagem (TC ou RM) para identificar o acidente vascular cerebral hemorrágico *versus* trombótico (ou embólico) e descartar a possibilidade de lesão expansiva. Se a pressão arterial estiver normal, deve-se considerar a possibilidade de aneurisma sacular, hemorragia tumoral, angioma ou coagulopatia. O diagnóstico rápido é importante, visto que o tratamento do paciente com trombólise precisa ser iniciado nas primeiras 4,5 h após o evento inicial.[2]

No acidente vascular cerebral hemorrágico, as causas mais comuns consistem em ruptura de aneurisma sacular (45% dos pacientes), hipertensão arterial (15% dos pacientes), malformações angiomatosas (8% dos pacientes) e, menos comumente, tumor cerebral e discrasia sanguínea. As causas isquêmicas de acidente vascular cerebral incluem trombose ou embolia em 80% dos pacientes.[3,4]

Existe provavelmente uma base genética para o risco aumentado de acidente vascular cerebral, porém ainda não foi identificado um gene específico, e tampouco se dispõe de algum teste genético no comércio. O risco apresenta-se aumentado em pacientes com história familiar de acidente vascular cerebral, e, após a ocorrência de acidente vascular cerebral em um gêmeo, o segundo gêmeo monozigótico corre maior risco de acidente vascular cerebral do que o gêmeo fraterno. Estudos conduzidos na Islândia descobriram três *loci* que demonstram uma associação significativa com o acidente vascular isquêmico (PITX2, ZFHX3 e HDAC9).[5] Em pacientes com anemia falciforme, os estudos realizados mostraram a associação de um risco aumentado de acidente vascular cerebral com SNP nos genes ANXA2, TGFBR3 e TEK.[6] Vários marcadores bioquímicos no sangue e no LCS foram estudados, com a esperança de obter um valor prognóstico ou preditivo em pacientes com acidente vascular cerebral. Uma metanálise de todos os exames bioquímicos relatados no sangue e no LCS concluiu que os resultados combinados não são preditivos o suficiente para uso clínico.[7,8]

❑ Achados laboratoriais

Os exames de sangue por ocasião da suspeita de acidente vascular cerebral devem incluir hemograma completo, TP e TTP, tempo de trombina ou tempo de coagulação de ecarina (para pacientes em uso de inibidor da trombina ou do fator Xa) e lipidograma. Deve-se obter também um painel de hipercoagulabilidade, que englobe anticoagulante lúpico (AL), anticorpos anticardiolipina (ACA), proteína C, proteína S e fator V de Leiden. Pode-se indicar um teste para descartar o LES. Outros exames podem incluir determinação do nível de fibrinogênio, VHS, sorologia para doença de Lyme, HIV e testes toxicológicos para descartar a possibilidade de cocaína e outras substâncias.

Referência

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL *et al*. Heart disease and Stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 127:e6.
2. Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C *et al*. Outcome of acute Stroke patients without visible occlusion on early arteriography. *Stroke.* 2004; 35:1135.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J *et al*. Blood pressure, Stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990; 335:765.

4. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ *et al*. Smoking cessation and decreased risk of Stroke in women. *JAMA*. 1993; 269:232.
5. Traylor M, Farrall M, Holliday EG *et al*. Genetic risk factors for ischaemic Stroke and its subtypes (the METAStroke collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2012; 11:951.
6. Flanagan JM, Frohlich DM, Howard TA *et al*. Genetic predictors for Stroke in children with sickle cell anemia. *Blood.* 2011; 117:6681.
7. Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP *et al*. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet.* 1998; 352:1808.
8. Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A. Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med.* 2001; 27:1661.

ANEURISMA SACULAR

❑ Definição

Um aneurisma sacular consiste em uma dilatação arredondada de uma artéria no cérebro. A parede do aneurisma é mais fraca que a do vaso normal e, por conseguinte, corre risco de ruptura com aumento da pressão (ver Figura 4.30 *online*).

❑ Manifestações clínicas

A maioria das hemorragias subaracnóideas é causada por ruptura de aneurismas saculares. A incidência desses aneurismas é de aproximadamente 5% na população geral.[1] O risco de ruptura varia de acordo com o tamanho do aneurisma, e a maioria dos casos de hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma ocorre na faixa de 40 a 60 anos de idade, sendo um pouco mais alta nas mulheres do que nos homens. Os afrodescendentes têm maior incidência do que os indivíduos caucasianos.[2,3] Os pacientes com hemorragia subaracnóidea em consequência de ruptura de aneurisma apresentam cefaleia intensa, náuseas, vômitos, perda da visão ou perda da consciência.

Os fatores de risco para aneurisma sacular consistem em tabagismo, hipertensão arterial, doenças genéticas (doença renal policística dominante do adulto, aldosteronismo, síndrome de Ehlers-Danlos), história familiar e uso de agentes simpaticomiméticos, como fenilpropanolamina e cocaína, bem como diminuição do nível de estrogênio, como ocorre nas mulheres na pós-menopausa. Diversos estudos investigaram evidências de um gene candidato associado à hemorragia subaracnóidea por aneurisma, incluindo o gene da elastina no cromossomo 7q.[4]

O diagnóstico de ruptura de aneurisma sacular é estabelecido pela identificação dos sintomas e por exames laboratoriais. O sintoma de apresentação mais comum consiste em cefaleia intensa e súbita. A TC identifica o coágulo subaracnóideo.

❑ Achados laboratoriais

A punção lombar revela aumento da pressão de abertura e contagem elevada de eritrócitos, que não diminui entre os tubos 1 e 4. No período inicial da hemorragia subaracnóidea (< 8 h após o início dos sintomas), a pesquisa de sangue oculto pode ser positiva antes do aparecimento de xantocromia. A xantocromia é um indicador de sangue no LCS durante pelo menos 2 h.[5] O sangue no LCS desaparece em 10 dias em 40% dos pacientes, e o exame é persistentemente anormal depois de 21 dias em 15% dos pacientes. Aproximadamente 5% dos episódios vasculares cerebrais hemorrágicos são totalmente intraparenquimatosos, resultando em achados normais no LCS.[6]

Referência

1. Broderick JP, Brott T, Tomsick T *et al*. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med.* 1992; 326:733.
2. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A *et al*. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke.* 1998; 29:251.
3. de Rooij, NK, Linn, FH, van der Plas JA *et al*. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review

with emphasis on region, age, gender, and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78:1365.

4. Farnham JM, Camp NJ, Neuhausen SL *et al*. Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Hum Genet.* 2004; 114:250.
5. UK National External Quality Assessment Scheme for Immunochemistry Working Group. National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem.* 2003; 40:481.
6. Beetham R, UK NEQAS for Immunochemistry Working group. Recommendations for CSF analysis in subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75:528.

EMBOLIA CEREBRAL

❑ Definição

A embolia é causada por partículas de fragmentos ou tecido que se originam distalmente (das paredes vasculares, do coração ou de tumores) e seguem o seu trajeto pela circulação, resultando em bloqueio do fluxo sanguíneo arterial para o encéfalo. Diferentemente da trombose, que acomete o vaso local, a terapia local no acidente vascular cerebral embólico é apenas contemporizadora. A origem do fragmento embólico precisa ser identificada e tratada, ou poderão ocorrer outros eventos subsequentes. Existem quatro categorias de acidente vascular cerebral embólico: os de origem cardíaca conhecida, de possível origem cardíaca ou aórtica, de origem arterial e de origem desconhecida (ver Figura 4.31 *online*). A embolia cerebral constitui a causa mais comum de acidente vascular cerebral no indivíduo idoso.

❑ Manifestações clínicas

Deve-se suspeitar de acidente vascular cerebral embólico quando há alteração súbita com déficit máximo desde o início, infarto grande, lesão cardíaca ou lesão arterial extensa conhecida, infarto hemorrágico ou que se torna hemorrágica na TC, lesões múltiplas e achados clínicos que melhoram rapidamente. É mais comum em pacientes com acidente vascular cerebral da circulação posterior. Fibrilação atrial, sopros cardíacos e cardiomegalia constituem fatores de risco para a embolia de origem cardíaca. Considera-se sempre uma possível origem cardíaca, mesmo em pacientes jovens. Se o paciente estiver febril, deve-se suspeitar de êmbolos sépticos e endocardite. O acidente vascular cerebral de pequenos vasos (lacunar) é observado mais comumente em pacientes com hipertensão arterial, DM ou policitemia. A persistência do forame oval também representa um fator de risco para embolia venosa para arterial.

O diagnóstico de AVC embólico é estabelecido principalmente com base no exame clínico e de neuroimagem (RM e TC). A avaliação cardíaca com ECG e ecocardiografia também é útil. O exame com Doppler dos grandes vasos do pescoço e da aorta pode revelar lesões nessas regiões. Pode-se indicar a realização de outros exames de imagem para descartar a possibilidade de mixoma do átrio esquerdo, embolia gordurosa na fratura de ossos longos e embolia aérea na cirurgia de pescoço, tórax ou cardíaca.[1]

❑ Achados laboratoriais

Exames laboratoriais devem ser realizados para determinar qualquer doença de base, incluindo hemoculturas para descartar a possibilidade de endocardite bacteriana, painel de hipercoagulabilidade para eliminar a possibilidade de vegetações trombóticas não bacterianas em valvas cardíacas (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, mutação da protrombina, mutação do fator V de Leiden), e enzimas cardíacas para descartar a ocorrência de infarto do miocárdio subjacente com trombo mural.[2,3]

A punção lombar com avaliação do LCS revela achados semelhantes aos observados na trombose cerebral. Observa-se o desenvolvimento de infarto hemorrágico em um terço dos pacientes, produzindo habitualmente xantocromia discreta. Alguns pacientes podem apresentar sangue macroscópico no LCS (10.000 eritrócitos/μl). A embolia séptica (p. ex., endocardite bacteriana) pode causar aumento da contagem de leucócitos (contagem no LCS ≤ 200/μl, com contagem variável de linfócitos e PMN), aumento dos eritrócitos (contagem no LCS ≤ 1.000/μl), xantocromia discreta, aumento do nível de proteína, glicose normal e cultura negativa.

Referência

1. DeRook FA, Comess KA, Albers GW, Popp, RL. Transesophageal echocardiography in the evaluation of stroke. *Ann Intern Med.* 1992; 117:922.
2. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr *et al*. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44:870.
3. Markus HS, Hambley H. Neurology and the blood: haematological abnormalities in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64:150.

ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA

❑ Definição

A encefalopatia hipertensiva está habitualmente associada a uma pressão arterial ≥ 180/120 mmHg e representa um distúrbio agudo e potencialmente fatal, que se manifesta com sinais de edema cerebral (ver Figura 4.32 *online*).

❑ Manifestações clínicas

Os sintomas clínicos caracterizam-se pelo início insidioso de cefaleia, náuseas e vômitos. Sem tratamento, os pacientes evoluem para confusão mental, crises convulsivas e coma. Embora esses sintomas sejam diferentes do início abrupto do acidente vascular cerebral, deve-se obter uma RM, que pode revelar edema nas regiões parieto-occipitais (leucoencefalopatia posterior reversível) ou na região pontina (encefalopatia hipertensiva do tronco encefálico).[1,2]

❑ Achados laboratoriais

Os achados nos exames laboratoriais resultam de alterações em outros sistemas de órgãos e de condições subjacentes, como distúrbios cardíacos, renais e endócrinos e toxemia da gravidez. Os exames também podem revelar alterações decorrentes de distúrbios progressivos após a encefalopatia hipertensiva, como hemorragia intracerebral focal. Com frequência, o LCS exibe aumento da pressão e níveis de proteína ≤ 100 mg/dl.

Referência

1. Kitaguchi H, Tomimoto H, Miki Y *et al*. A brain stem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Neuroradiology.* 2005; 47:652.
2. Hinchey J, Chaves C, Appignani B *et al*. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996; 334:494.

HEMATOMA SUBDURAL

AGUDO

❑ Definição

O *hematoma subdural agudo* deve-se mais comumente ao efeito de cisalhamento nas veias que fazem uma ponte entre o encéfalo e o seio dural durante o traumatismo. Em certas ocasiões, também pode ser causado por lesão arterial ou baixa pressão do LCS. Trata-se de uma complicação em até 20% das lesões encefálicas traumáticas graves (ver Figura 4.33 *online*).[1]

❑ Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes entra em coma após a lesão; todavia, alguns apresentam um “intervalo lúcido” transitório após a lesão aguda, o qual é seguido de declínio neurológico progressivo até o coma.[2] A punção lombar está contraindicada, em virtude do risco de herniação. O diagnóstico é prontamente estabelecido na TC do cérebro, em que os hematomas subdurais aparecem como lesões em formato de crescente, diferentemente da lesão em formato

de lente do hematoma epidural.

❑ Achados laboratoriais

Os achados no LCS são variáveis: transparente, sanguinolento ou xantocrômico, dependendo das lesões associadas recentes ou antigas (p. ex., contusão, laceração).

CRÔNICO

❑ Definição

O *hematoma subdural crônico* desenvolve-se no decorrer de vários dias ou semanas após traumatismo mínimo, que pode não ser reconhecido pelo paciente. O sangramento é lento e pode ser recorrente.

❑ Manifestações clínicas

O hematoma subdural crônico é mais comumente observado no indivíduo idoso e pode manifestar-se com início insidioso de comprometimento cognitivo, cefaleia, tontura, apatia, sonolência ou crises convulsivas. Os sintomas podem surgir apenas dentro de várias semanas após a lesão inicial e ser transitórios ou flutuantes.[3] O diagnóstico depende da TC, que revela o hematoma circundado por encapsulação membranosa. A função lombar está contraindicada, devido ao risco de herniação.

❑ Achados laboratoriais

O LCS habitualmente exibe xantocromia, e o nível de proteína é de 300 a 2.000 mg/dl.

Com frequência, ocorre anemia em lactentes.

Referência

1. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J *et al*. Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery.* 2006; 58:S16.
2. Victor M, Ropper A. Craniocerebral trauma. In: Victor M, Ropper A, eds. *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:925.
3. Kaminski HJ, Hlavin ML, Likavec MJ *et al*. Transient neurologic deficit caused by chronic subdural hematoma. *Am J Med.* 1992; 92:698.

HEMORRAGIA EPIDURAL AGUDA

❑ Definição

A hemorragia epidural ou extradural (sangramento entre a dura-máter e o crânio) é uma complicação rara, porém grave, de traumatismo cranioencefálico. Resulta mais comumente de uma lesão das artérias, predominantemente da artéria meníngea média. É observada em até 4% dos pacientes que sobrevivem ao traumatismo e em até 15% das séries de necropsia (ver Figura 4.34 *online*).[1,2]

❑ Manifestações clínicas

Em geral, os pacientes apresentam um intervalo lúcido após o traumatismo cranioencefálico. A expansão do hematoma acaba comprimindo o cérebro, com deslocamento dos tecidos. Os sinais/sintomas consistem em anormalidades da função do nervo craniano III ou fraqueza dos membros no lado contralateral. O sangramento grave pode evoluir para herniação transtentorial ou uncal e morte.

A hemorragia epidural também pode ter uma etiologia não traumática, incluindo infecção, coagulopatia, malformações vasculares e congênitas e tumores. Raramente, pode ocorrer durante a hemodiálise, gravidez e cirurgia cardíaca.[3,4] É possível também ser observada no espaço epidural da medula espinal após procedimentos espinais.[5]

A punção lombar está contraindicada nos casos em que há suspeita de hemorragia epidural, devido ao risco de herniação. O diagnóstico baseia-se principalmente na TC sem contraste. A diferenciação do hematoma epidural

versus subdural pode ser feita no exame de imagem, visto que o hematoma epidural não cruza as linhas de sutura e tem uma aparência em formato de lente.

❑ Avaliação laboratorial

A pressão do LCS habitualmente está aumentada; é incolor, a não ser que haja contusão cerebral, laceração ou hemorragia subaracnóidea associada, caso no qual deverá ser xantocrômico ou sanguinolento.

Referência

1. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J *et al*. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery.* 2006; 58:S7.
2. Mayer S, Rowland L. Head injury. In: Rowland L, ed. *Merritt's Neurology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:401.
3. Szkup P, Stoneham G. Case report: spontaneous spinal epidural haematoma during pregnancy: case report and review of the literature. *Br J Radiol.* 2004; 77:881.
4. Takahashi K, Koiwa F, Tayama H *et al*. A case of acute spontaneous epidural haematoma in a chronic renal failure patient undergoing haemodialysis: successful outcome with surgical management. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14:2499.
5. Sokolowski MJ, Garvey TA, Perl J II *et al*. Prospective study of postoperative lumbar epidural hematoma: incidence and risk factors. *Spine.* 2008; 33:108.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

❑ Definição

A hemorragia intracerebral é definida como a ocorrência de sangramento no parênquima cerebral e apresenta muitas etiologias (ver Figura 4.35 *online*).

❑ Manifestações clínicas

A hemorragia intracerebral trata-se da segunda causa mais comum de acidente vascular cerebral depois do AVC isquêmico. Constitui a causa, em até 15%, de todas as primeiras ocorrências de acidente vascular cerebral, com maior incidência em asiáticos, hispânicos e afrodescendentes.[1] O risco de hemorragia intracerebral apresenta-se aumentado em pacientes com hipertensão arterial, amiloidose, malformações vasculares e aneurismas saculares. O risco também se eleva com a idade, o consumo de álcool etílico e a afrodescendência. As etiologias da hemorragia intracerebral abrangem vasculopatia hipertensiva, êmbolos sépticos, tumor cerebral, infecção, vasculite, distúrbios hemorrágicos (incluindo anticoagulantes) e substâncias, como cocaína e anfetaminas.[2]

O diagnóstico de hemorragia intracraniana é estabelecido por exame de neuroimagem (TC ou RM).

❑ Achados laboratoriais

A punção lombar revela aumento da contagem de leucócitos no LCS (15.000 a 20.000/μl), maior que no infarto cerebral (p. ex., embolia, trombose). Em todos os pacientes, devem-se obter as contagens de plaquetas, o TP e o TTP para estabelecer o potencial de sangramento. Os exames que podem ser úteis incluem VHS elevada na vasculite e exame de urina, com a possibilidade de revelar glicosúria transitória ou doença renal concomitante. Podem ser realizados outros exames para descartar causas de hemorragia intracerebral, como leucemia, anemia aplásica, poliarterite nodosa, LES e outras coagulopatias.

Referência

1. Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M *et al*. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2005; 36:934.
2. Gebel JM, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin.* 2000; 18:419.

INFARTO DA MEDULA ESPINAL

❑ Definição

O infarto da medula espinal pode resultar de oclusão da artéria espinal anterior, artéria espinal posterior ou da síndrome de Brown-Séquard, na qual nenhum padrão vascular definido pode ser estabelecido.

❑ Manifestações clínicas

Ocorre sintomas de paresia unilateral ou bilateral no infarto da artéria espinal anterior e perda do tato, da propriocepção e da percepção vibratória no infarto da artéria espinal posterior. Pode também ocorrer infarto venoso, que está habitualmente associado a malformações vasculares.[1] O diagnóstico diferencial inclui mielite transversa, compressão e polineuropatia. O diagnóstico é estabelecido principalmente por neuroimagem (RM) e exame de imagem vascular (angiotomografia computadorizada ou angiorressonância magnética).

❑ Avaliação laboratorial

Pode-se realizar uma punção lombar em pacientes mais jovens para descartar etiologias infecciosas ou inflamatórias. No infarto medular, o LCS pode estar normal ou pode exibir pleocitose discreta, com contagem de leucócitos < 100 e elevação da proteína (< 119 mg/dl).[2,3]A análise do LCS deve incluir contagem de células, glicose, proteína, coloração de Gram e cultura. Os agentes infecciosos, como o agente etiológico da doença de Lyme, herpes-vírus, varicela, vírus Coxsackie, EBV e citomegalovírus (CMV), devem ser excluídos com sorologia. Além disso, devem-se obter as BOC no LCS e no soro para descartar a possibilidade de esclerose múltipla. Deve-se realizar a toxicologia em amostra de sangue e de urina para descartar o uso de cocaína. Outros exames de sangue para afastar a possibilidade de estado hipercoagulável e colagenose podem ser benéficos.

Referência

1. Mohr JP, Benavente O, Barnett HJ. Spinal cord ischemia. In: Barnett HJ, Mohr JP, Stein BM *et al.*, eds. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 1998:423.
2. Cheshire WP, Santos CC, Massey EW *et al*. Spinal cord infarction: etiology and outcome. *Neurology.* 1996; 47:321.
3. Sandson TA, Friedman JH. Spinal cord infarction. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1989; 68:282.

TRAUMATISMO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os achados laboratoriais variam dependendo do tipo de lesão encefálica (p. ex., contusão, laceração, hemorragia subdural, hemorragia extradural, hemorragia subaracnóidea). Além disso, pode haver achados laboratoriais em razão de complicações da lesão encefálica (p. ex., pneumonia, meningite).

A *fratura da base do crânio* resulta em ruptura das barreiras entre os seios da face ou paranasais e as fossas anterior e média do crânio e extravasamento subsequente de LCS para a cavidade nasal ou para a orelha (ver Figura 4.36 *online*). Essa comunicação com o SNC pode levar a complicações infecciosas, resultando em morbidade e mortalidade.[1]

❑ Avaliação laboratorial da rinorreia do LCS

A *beta-2-transferrina* é produzida pela atividade da neurominidase no SNC; é encontrada no LCS, na perilinfa e no humor aquoso. A eletroforese por imunofixação com anticorpo precipitante antitransferrina é realizada para diferenciar a transferrina dessializada do LCS daquela encontrada nas secreções nasais. O ensaio também exibe sensibilidade e especificidade elevadas. No momento atual, trata-se do exame laboratorial recomendado para identificar líquido cerebrospinal no líquido dos seios da face.[2,3]

A determinação do conteúdo de glicose na rinorreia com o uso de tira reagente para glicose oxidase não é recomendada pelos seguintes motivos: substâncias redutoras nas secreções das glândulas lacrimais e no muco nasal

podem produzir resultados falso-positivos, e a meningite pode reduzir o nível de glicose do LCS, levando a um resultado falso-negativo. O exame não é específico quanto ao lado ou local de extravasamento.

A *proteína betatraço*, também conhecida como prostaglandina D sintase, tem sido usada para diagnosticar a rinorreia liquórica em diversos estudos, com sensibilidade de 92% e especificidade de 100%. É sintetizada principalmente nas células aracnóideas, nos oligodendrócitos e no plexo corióideo, mas também é encontrada nos leucócitos, no coração e no soro e é inespecífica para o LCS. A prostaglandina D sintase também pode estar alterada na insuficiência renal, na EM, no infarto cerebral e em alguns tumores do SNC. Esse exame é inespecífico para o lado ou o local de extravasamento, e a coleta de LCS pode ser difícil se o extravasamento for intermitente.[4]

Referência

1. Lindstrom DR, Toohill RJ, Loehrl TA *et al*. Management of cerebrospinal fluid rhinorrhea: the Medical College of Wisconsin experience. *Laryngoscope.* 2004; 114(6):969–974.
2. Porter MJ, Brookes GB, Zeman AZ *et al*. Use of protein electrophoresis in the diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *J Laryngol Otol.* 1992; 106(6):504–506.
3. Ryall RG, Peacock MK, Simpson DA. Usefulness of beta 2-transferrin assay in the detection of cerebrospinal fluid leaks following head injury. *J Neurosurg.* 1992; 77(5):737–739.
4. Pretto Flores L, De Almeida CS, Casulari LA. Positive predictive values of selected clinical signs associated with skull base fractures. *J Neurosurg Sci.* 2000; 44:77.

TROMBOFLEBITE DO SEIO CAVERNOSO

❑ Definição

A tromboflebite ou inflamação da veia resulta de trombose infectada ou séptica do seio venoso.

❑ Manifestações clínicas

A trombose séptica do seio da dura-máter tornou-se uma doença rara desde o advento dos antibióticos. Os pacientes apresentam cefaleia, ocasionalmente edema ocular ou diplopia e alterações do estado mental. O diagnóstico é estabelecido principalmente por exames de imagem; todavia, a punção lombar pode sustentar o diagnóstico, diferenciando a celulite periorbital da trombose séptica do seio cavernoso.

❑ Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais que podem ser úteis incluem hemograma completo, no qual a leucocitose periférica pode sugerir infecção bacteriana aguda ou outras causas de trombose venosa, como doença falciforme, policitemia ou desidratação. No LCS, são encontradas células inflamatórias em 75% dos casos, com aumento das contagens de neutrófilos e de células mononucleares, nível elevado de proteína, glicose normal e cultura negativa. Trinta por cento dos pacientes apresentam achados no LCS compatíveis com meningite bacteriana, com cultura positiva.[1]

A cultura do LCS pode revelar microrganismos associados à trombose séptica do seio cavernoso. *Staphylococcus aureus* é identificado em 70% de todas as infecções e está associado à infecção facial ou à sinusite esfenoidal, e o MRSA tem-se tornado mais frequente.[2] Os estreptococos (incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus milleri* e estreptococos do grupo *viridans*) são encontrados com menos frequência. Os anaeróbios são observados com maior frequência nos casos de infecções concomitantes dos seios paranasais, dentárias ou tonsilares.[3,4] Patógenos fúngicos têm sido relatados com menor frequência e abrangem *Mucor*, *Rhizopus* e *Aspergillus*.[5,6]

Referência

1. Southwick FS, Richardson EP Jr, Swartz MN. Septic thrombosis of the dural venous sinuses. *Medicine (Baltimore).* 1986; 65:82.
2. Naesens R, Ronsyn M, Druwé P *et al*. Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol.* 2009; 58:1247.

3. Cannon ML, Antonio BL, McCloskey JJ *et al*. Cavernous sinus thrombosis complicating sinusitis. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5:86.
4. Watkins LM, Pasternack MS, Banks M *et al*. Bilateral cavernous sinus thromboses and intraorbital abscesses secondary to *Streptococcus milleri*. *Ophthalmology.* 2003; 110:569.
5. Chitsaz S, Bagheri J, Mandegar MH *et al*. Extensive sino-orbital zygomycosis after heart transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2009; 41:2927.
6. Devèze A, Facon F, Latil G *et al*. Cavernous sinus thrombosis secondary to non-invasive sphenoid aspergillosis. *Rhinology.* 2005; 43:152.

TROMBOSE DE SEIO OU VEIA CEREBRAL

❑ Definição

A trombose de seio ou veia cerebral refere-se à existência de coágulo dentro do seio venoso.

❑ Manifestações clínicas

As tromboses das veias cerebrais e dos seios da dura-máter constituem uma causa incomum de acidente vascular cerebral. Tende mais a ocorrer em recém-nascidos e em crianças do que em adultos e têm maior probabilidade de acometer mulheres do que homens.[1,2] As causas de trombose compreendem condições pró-trombóticas em 85% dos casos (contracepção oral, gravidez, neoplasias malignas), infecção (p. ex., otite, mastoidite, sinusite, meningite) e traumatismo cranioencefálico. Distúrbios genéticos também podem estar implicados, incluindo deficiências de antitrombina III e das proteínas C e S, além de mutações do fator V de Leiden e do gene da protrombina.[3] As doenças do colágeno (colagenoses) e inflamatórias (p. ex., LES, sarcoidose e granulomatose de Wegener) também são causas possíveis.

A trombose venosa resulta em elevação da pressão venosa, seguida de extravasamento no parênquima adjacente e consequente comprometimento da reabsorção de LCS, resultando em aumento da pressão intracraniana. Os pacientes podem apresentar cefaleia que se intensifica no decorrer de vários dias, fraqueza motora, paresia ou crises convulsivas. As tromboses das veias e dos seios cerebrais podem provocar infartos hemorrágicos focais, os quais são possíveis de observar em neuroimagens (ver Figura 4.37 *online*).

O diagnóstico de trombose da veia cerebral é estabelecido predominantemente por neuroimagem (TC ou RM).

❑ Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais são inespecíficos, mas podem fornecer indícios quanto à etiologia. A hematologia de rotina, o coagulograma (TP, TTP) e a bioquímica são recomendados e fornecem dados sobre a etiologia subjacente. A avaliação de um estado de hipercoagulabilidade subjacente com antitrombina, nível das proteínas C e S, fator V de Leiden, mutação da protrombina, anticoagulante lúpico, anticardiolipina e glicoproteínas antibeta2 pode ser útil. A elevação dos níveis de dímero D apoia o diagnóstico, porém não o exclui se for negativo.[4]

É necessário efetuar uma punção lombar para análise do LCS com a finalidade de descartar a possibilidade de infecção. Até 50% dos pacientes podem apresentar achados no LCS. O exame do LCS pode revelar um nível normal ou discretamente aumentado de proteínas para ≤ 100 mg/dl. A contagem de células pode ser normal ou ≥ 10 leucócitos/µl durante as primeiras 48 h, e raramente há elevação transitória para ≥ 2.000 leucócitos/µl no terceiro dia. A contagem de eritrócitos pode estar aumentada.

Outros exames de sangue podem ser esclarecedores. A elevação dos níveis da proteína C reativa e da VHS constitui fator de risco para a ocorrência de acidente vascular cerebral, e a elevação dos níveis da proteína C reativa está associado a um prognóstico sombrio em curto prazo. Podem ser identificados distúrbios hematológicos (p. ex., policitemia, doença falciforme, trombocitopenia trombótica e macroglobulinemia) (ver Capítulo 6, Distúrbios Hematológicos).

Outras causas potenciais de trombose da veia cerebral compreendem vasculite (p. ex., poliarterite nodosa, síndrome de Takayasu, aneurisma dissecante da aorta, sífilis, meningite; ver Capítulo 2, Distúrbios

Cardiovasculares) e hipotensão (p. ex., infarto do miocárdio, choque).

Leitura sugerida

1. de Veber G, Andrew M, Adams C *et al*. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001; 345:417.
2. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med.* 2005;352:1791.
3. Marjot T, Yadav S, Hasan N *et al*. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2011; 42:913.
4. Crassard I, Soria C, Tzourio C *et al*. A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. *Stroke.* 2005; 36:1716.

VASCULITE DO SNC

❑ Definição

A vasculite é uma inflamação dos vasos, com possibilidade de ocorrer no sistema nervoso central, mais comumente em decorrência de doenças do colágeno, mas que também pode ser causada por infecção, aterosclerose, doença embólica, neoplasia maligna e substâncias.[1] A angiite primária do sistema nervoso central é um distúrbio raro de etiologia desconhecida, que acomete predominantemente homens e pode ocorrer em qualquer idade (ver Figura 4.38 *online*).[2] A arterite de células gigantes constitui uma das formas mais comuns de vasculite.

❑ Manifestações clínicas

Os pacientes podem apresentar vários sintomas neurológicos, dependendo da área acometida do cérebro e da gravidade da doença. Na arterite de células gigantes, os pacientes apresentam sintomas neurológicos de cefaleia e distúrbios visuais. Pode ocorrer também angiopatia amiloide (ver Demência vascular) no sistema nervoso central.[3] O diagnóstico diferencial de vasculite é amplo, e os exames complementares abrangem exame clínico e anamnese, neuroimagem, como angiorressonância magnética ou angiotomografia computadorizada, e exame do sangue e do LCS.

❑ Avaliação laboratorial

O exame do sangue deve incluir velocidade de hemossedimentação e nível de proteína C reativa, que podem estar elevados nas colagenoses, nas infecções e na arterite temporal. Esses exames estão normais na angiite primária. Deve-se efetuar uma avaliação sorológica para afastar a possibilidade de sífilis, doença de Lyme, doença da arranhadura do gato, tuberculose, herpes-vírus, vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV), HIV e cisticercose. Provas de atividade reumáticas devem ser solicitadas para descartar a possibilidade de colagenoses (ANA, fator reumatoide, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo [ANCA]).

Uma punção lombar com análise do LCS deve ser realizada para eliminar suspeita de infecção (contagem de células e cultura), neoplasia maligna (citologia) ou hemorragia com evidências de xantocromia.

Quando o diagnóstico não pode ser estabelecido com métodos menos invasivos, deve-se realizar uma biopsia. A biopsia ajuda no diagnóstico de arterite de células gigantes. As alterações vasculares incluem perda da lâmina elástica interna e infiltrados inflamatórios da parede vascular por histiócitos, células gigantes e linfócitos.

Referência

1. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1189.
2. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore).* 1988; 67:20.
3. Fountain NB, Eberhard DA. Primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy: report of two cases and review of the literature. *Neurology.* 1996; 46:190.

[1]Redigido por Michael Mitchell, MD.

CAPÍTULO 5

Distúrbios Ginecológicos e Obstétricos

Juliana G. Szakacs

A 10ª edição foi atualizada para contemplar as recomendações mais recentes relativas à triagem do câncer de colo do útero e aos exames complementares para doenças do sistema genital feminino, incluindo anormalidades relacionadas com a menstruação. Vale lembrar também que novos testes genéticos estão se tornando disponíveis para a triagem pré-natal de distúrbios hereditários (ver também Capítulo 12). Para visualizar as figuras indicadas neste capítulo, acesse http://gen-io.grupogen.com.br.



DISTÚRBIOS GINECOLÓGICOS

CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

❑ Definição

O carcinoma de células escamosas (CCE, também conhecido como carcinoma espinocelular ou epidermoide) de colo do útero é uma das neoplasias mais frequentes que afetam o sistema genital da mulher[1] (ver Figura 5.1A *online*). O carcinoma espinocelular de colo do útero resulta de infecção por várias cepas do papilomavírus humano (HPV), sobretudo (mas não exclusivamente) os tipos oncogênicos 16 e 18. A infecção viral persistente transforma as células epiteliais que sofrem uma progressão de alterações no colo do útero, sobretudo na junção escamocolunar, que podem ser identificadas no esfregaço de Papanicolaou e na biopsia.A progressão da infecção aguda para a displasia e o carcinoma invasivo pode levar de 3 a 7 anos. A triagem regular para o HPV de alto risco e pelo esfregaço de Papanicolaou diminuiu a incidência mundial desse câncer. A vacinação contra HPV deve reduzir ainda mais a incidência nos próximos anos. O adenocarcinoma de colo do útero também é causado pela transformação das células endocervicais pelo HPV, porém menos comum do que o CCE. Além disso, não é facilmente detectado pelo esfregaço de Papanicolaou (ver Figura 5.1B *online*).

❑ Apresentação clínica

O carcinoma de colo do útero costuma ser observado em mulheres nas quinta e sexta décadas de vida, porém pode ocorrer precocemente em meados da terceira década de vida se houver uma história de atividade sexual precoce e múltiplos parceiros. É mais provável que ocorra em pacientes que nunca fizeram um exame de triagem ou que não realizaram o teste de Papanicolaou nos 5 anos precedentes. As pacientes podem ser assintomáticas, ou apresentar sangramento anormal ou após a relação sexual, ou secreção vaginal que pode ser aquosa, mucoide ou purulenta e de odor fétido. A ocorrência de dor pélvica ou lombar sugere doença avançada. A suspeita deve ser alta quando o esfregaço de Papanicolaou for anormal.

❑ Achados laboratoriais

O teste de Papanicolaou pode ser realizado com esfregaço convencional ou metodologia em líquido. A citologia no sistema Bethesda é relatada como negativa, com existência de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), carcinoma espinocelular e células glandulares atípicas (AGUS) (ver Figura 5.2A-E *online*). Uma declaração sobre a adequação da celularidade para teste também é realizada.[2]

O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomenda a triagem para câncer de colo do útero com citologia (esfregaço ou em líquido) e pesquisa de DNA do HPV de alto risco, da seguinte maneira:[3]

- Não há necessidade de triagem para mulheres com menos de 21 anos de idade
- A citologia, como método isolado, deve ser realizada para mulheres de 21 a 29 anos de idade
- O teste para HPV e a citologia são realizados a cada 5 anos em mulheres de 30 a 65 anos de idade
- Para mulheres com três exames citológicos negativos ou duas triagens negativas, não há necessidade de triagem adicional depois dos 65 anos de idade
- As mulheres com história de NIC 2, NIC 3 ou adenocarcinoma *in situ* tratados devem continuar a se submeter a triagem de rotina com base na idade durante, pelo menos, 20 anos
- Para mulheres que se submeteram à histerectomia total e que não tiveram história de NIC 2, NIC 3 ou adenocarcinoma *in situ* nos últimos 20 anos, não há necessidade de triagem
- Para mulheres vacinadas contra o HPV, são seguidas as recomendações específicas para a idade semelhantes àquelas de mulheres não vacinadas.

O acompanhamento dos testes de triagem é realizado da seguinte maneira:

- Citologia e pesquisa de HPV negativas, repetir triagem em 5 anos
- Teste de Papanicolaou com ASCUS e HPV negativo, triagem repetida em 3 anos
- Citologia negativa e HPV positivo, repetir ambos os exames em 12 meses; ou pesquisa do HPV 16/18
  - Se a pesquisa de HPV 16/18 for positiva, encaminhar para colposcopia

- ▼ Se a pesquisa de HPV 16/18 for negativa, repetir ambos os exames em 12 meses.

O encaminhamento para exame colposcópico e biopsia deve ser feito com pacientes com HPV 16 ou 18 positivo e qualquer resultado citológico de grau maior do que a LSIL ou qualquer paciente com células glandulares atípicas. As pacientes devem ser submetidas à biopsia de qualquer lesão cervical visualizada e à curetagem endocervical quando não houver evidências de lesões (ver Figuras 5.3 e 5.4 *online*). Para pacientes com teste de Papanicolaou anormal (ASCUS e HSIL), DNA do HPV de alto risco positivo e biopsia negativa de tecido adicional, deve-se tentar estabelecer o diagnóstico com conização (excisão por eletrocautério de alça).

Para mulheres com diagnóstico de carcinoma espinocelular invasivo de colo do útero, são recomendados exames de imagem (TC ou RM) para avaliar o possível acometimento de órgãos adjacentes ou a existência de metástases.

Opções de exame:

Atualmente, muitos laboratórios oferecem o teste reflexo para HPV a partir do frasco de Papanicolaou em meio líquido, com base nas recomendações do ACOG, o que auxilia o médico. Além disso, o teste de PCR para *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* e *Trichomonas* também pode ser realizado no mesmo frasco de Papanicolaou em meio líquido.

Limitações do teste de Papanicolaou:

- São obtidos resultados falso-negativos em, aproximadamente, 5 a 10% dos casos
- Obtém-se celularidade insatisfatória com menos de 5.000 células escamosas bem preservadas e bem visualizadas em um teste de Papanicolaou em meio líquido, enquanto são identificadas 8.000 células em um esfregaço convencional
- São observados problemas de amostragem em até 10% das amostras coletadas; estas têm problemas quanto à sua integridade e são consideradas insatisfatórias, devido à presença de sangue ou muco, inflamação, células insuficientes ou problemas com a preparação das lâminas. Pode não haver células malignas se o esfregaço for repetido muito cedo após a obtenção de um esfregaço anormal anterior
- O teste de Papanicolaou foi concebido para a triagem de tumores de células escamosas. Outros tipos de tumores são diagnosticados com menos facilidade (p. ex., adenocarcinoma, linfoma e sarcoma)
- Erro humano na interpretação de células difíceis; menos de 3% dos cânceres de colo do útero evitáveis devem-se a uma leitura incorreta dos esfregaços.

Referência

1. Saraiya M, Ahmed F, Krishnan S *et al*. Cervical cancer incidence in a prevaccine era in the United States, 1998–2002. *Obstet Gynecol.* 2007; *109*:360–370.
2. Solomon D, Nayar R (eds). *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*, 2nd ed. New York: Springer Science and Business Media, LLC; 2004.
3. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No. 131: screening for cervical cancer. *Obstet Genecol.* 2012; *120*:1222–1238.

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

❑ Definição

O carcinoma de endométrio é o câncer ginecológico invasivo mais comum na América do Norte (o carcinoma de colo do útero é mais comum no mundo inteiro). São reconhecidos dois tipos. O tipo 1 está relacionado com o estrogênio ou o tamoxifeno, costuma ser um tipo endometrioide de baixo grau e é precedido de neoplasia intraepitelial endometrial.

❑ Apresentação clínica

O câncer de endométrio está associado a mutações PTEN, obesidade e síndrome de câncer de cólon sem polipose hereditário. Pode ocorrer carcinoma de ovário concomitante em 10 a 20% dos casos. O tipo 2 não está relacionado com o estrogênio ou o tamoxifeno, costuma ser um tipo seroso papilar ou misto de maior grau e está associado a

mutações de p53, sem componente *in situ* precedente. A evolução da doença do tipo 2 costuma ser rápida, e o prognóstico é sombrio.[1] As pacientes com carcinoma endometrial apresentam uma história de sangramento vaginal anormal, sobretudo depois da menopausa.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de carcinoma endometrial é estabelecido com base na biopsia ou na curetagem do endométrio (positivas em 95% das pacientes). Raramente, ele é identificado no teste de Papanicolaou (ver Figura 5.5 *online*). A obtenção de um teste de Papanicolaou negativo não descarta a possibilidade de carcinoma. Os exames de sangue podem revelar anemia se o sangramento for crônico ou significativo, porém não contribuem nos demais aspectos.

Referência

1. Crum CP, Lee KR (eds). *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006.

CÂNCER DE MAMA

❑ Definição

O câncer de mama é uma neoplasia maligna que se origina do epitélio (carcinoma) e/ou estroma (sarcoma) da mama.

❑ Apresentação clínica

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum em mulheres e uma importante causa de morte por câncer. Os fatores de risco são idade avançada e sexo feminino, raça, doença de mama benigna preexistente, história familiar de câncer de mama ou de ovário, exposição à radiação ionizante e fatores ambientais.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de câncer de mama é estabelecido com base nos achados na mamografia e/ou na ultrassonografia, seguidas de biopsia e avaliação histológica. As pacientes com história familiar de câncer de mama podem ser submetidas a triagem para BRCA1 e BRCA2; entretanto, < 10% de todos os cânceres de mama estão associados a mutações genéticas (ver Capítulo 12).

Os tipos histológicos de carcinoma de mama são carcinoma ductal infiltrante (ver Figura 5.6C *online*), carcinoma lobular infiltrante (ver Figura 5.7D *online*) e carcinoma ductal/lobular misto. Além disso, existem sarcomas e tumores mistos etumores filodes (ver Figura 5.8C *online*).

Os subtipos moleculares são os subtipos luminais A e B (a maioria dos cânceres de mama RE-positivos e ricos) e HER2 (frequentemente negativos para RE e RP), subtipos basais (triplo negativo) (ver Figuras 5.6 a 5.8 *online*).

Por ocasião do diagnóstico, a coloração imuno-histoquímica é realizada no tumor para determinar a expressão dos receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) para definir o prognóstico, bem como os receptores do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), a fim de estabelecer se a paciente irá responder ao trastuzumabe. A graduação baseia-se na arquitetura, na morfologia nuclear e no número de mitoses, utilizando um sistema como o e graduação de Scarff-Bloom-Richardson. Já o estadiamento baseia-se no sistema TNM do American Joint Committee on Cancer e da International Union for Cancer Control.

CÂNCER DE OVÁRIO

CARCINOMA EPITELIAL DE OVÁRIO

❑ Definição

O câncer de ovário pode originar-se do epitélio (95% dos casos) ou das células de sustentação do estroma ou de

células germinativas. Esta seção descreve os carcinomas epiteliais que se originam a partir da superfície do ovário, que são contíguos ao peritônio e que contemplam os carcinomas serosos de baixo grau, os tumores serosos de baixo potencial maligno, os carcinomas serosos de alto grau, o carcinoma mucinoso, os carcinomas endometrioides, os tumores de células claras, os tumores de Brenner (de células transicionais) e os carcinomas indiferenciados.

❑ Apresentação clínica

As pacientes podem apresentar manifestações agudas, como obstrução intestinal ou derrame pleural, ou subagudas, como massa anexial, dor, distensão, polaciúria ou saciedade precoce. As pacientes com história familiar positiva de câncer de mama ou de ovário ou que apresentam mutações BRCA1 ou BRCA2 ou síndrome de Lynch podem ocorrer maior risco (ver Doenças Hereditárias e Genéticas, Capítulo 12).

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de câncer de ovário é estabelecido com base no exame histológico de tecido ou citologia do líquido peritoneal ou pleural, quando presente (ver Figura 5.9 *online*). Em raras ocasiões, são observadas células glandulares anormais no teste de Papanicolaou; a realização de pesquisa adicional revela que essas células se originam do ovário.

O exame de imagem constitui um instrumento mais importante para a identificação de massa anexial. A excisão cirúrgica da massa intacta com diagnóstico por corte congelado intraoperatório é realizada sempre que possível, visto que foi constatado que a AAF transabdominal ou a biopsia de tumores ovarianos aumentam o risco de disseminação das células malignas para o peritônio em consequência da ruptura ou da incisão da massa.

Foram pesquisados exames de triagem para carcinoma de ovário com o objetivo de identificar essas pacientes antes da ocorrência de sintomas. Esses exames incluem:

- O *nível de CA-125*, que está elevado em aproximadamente 50% das pacientes com doença no estágio inicial e em > 80% das pacientes com doença avançada. Esse marcador tumoral também pode estar elevado em mulheres normais e em pacientes com endometriose, liomioma, cirrose, DIP ou outras neoplasias malignas. O acompanhamento dos níveis seriados de CA-125 com o passar do tempo pode ser mais benéfico como instrumento de triagem
- A *proteína do epidídimo humana 4* (HE4), que se mostra útil no diagnóstico de doença recorrente ou progressivo ou na avaliação de suspeita de massa anexial
- O *antígeno carcinoembrionário* (CEA), que é inespecífico. Os níveis podem estar elevados em neoplasias malignas (sobretudo carcinomas mucinosos) de ovário, sistema digestório, mama, pâncreas, tireoide e pulmão. Os níveis de CEA também estão elevados em tabagistas ou que apresentam cistadenoma mucinoso, colecistite, cirrose, pancreatite, pneumonia e diverticulite e doença fúngica invasiva
- O *CA19-9*, uma proteína mucina que pode estar elevada no câncer de ovário, mas que também é positiva nos cânceres gástricos. Esse marcador tumoral pode ser usado para acompanhar a recidiva em uma paciente com câncer de ovário positivo para CA19-9
- *OVA1*, um painel que inclui cinco biomarcadores séricos para avaliar a probabilidade de neoplasia maligna em pacientes com massa anexial. Dois marcadores estão suprarregulados (CA 125 II, beta-2 microglobulina) e três estão infrarregulados (transferrina, transtiretina, apolipoproteína A1). Um algoritmo determina o risco de câncer de ovário da paciente. O painel OVA1 está comercialmente disponível por meio do Quest Diagnostics®
- O *diagnóstico histopatológico* do tipo e do grau do tumor constitui a base para o tratamento e o prognóstico. O estadiamento desses tumores é realizado de acordo com o sistema da International Federation of Gynecology e Obstetrics (FIGO)/TNM. Para uma revisão completa da patologia dos carcinomas epiteliais de ovário, ver Crum e Lee.[1](*Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology.* Philadelphia, PA: W B Saunders Co, 2005.)

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS DO OVÁRIO

❑ Definição

As neoplasias de células germinativas do ovário originam-se das células germinativas do ovário e representam 5% das neoplasias malignas de ovário. Esses tumores, que podem ser malignos ou benignos, são os teratomas (maduros, dermoides e imaturos), os disgerminomas, os tumores do seio endodérmico (saco vitelino), os carcinomas embrionários e o coriocarcinoma não gestacional (ver Figura 5.10 *online*).

❑ Apresentação clínica

As pacientes que apresentam neoplasias de células germinativas do ovário têm habitualmente entre 10 e 30 anos de idade. São mais frequentemente mulheres asiáticas/nativas das Ilhas do Pacífico e hispânicas do que mulheres brancas. Os sinais/sintomas iniciais envolvem efeitos da produção de hCG pelo tumor (puberdade precoce, sangramento vaginal anormal), aumento do abdome, ascite ou dor abdominal (inclusive abdome agudo, devido à torção).

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico definitivo exige avaliação histológica no momento da excisão cirúrgica. Pode-se estabelecer um diagnóstico presuntivo se for encontrada uma massa anexial no exame de imagem pélvico (TC, RM ou ultrassonografia) e se houver elevação de um marcador tumoral associado. Os marcadores tumorais também são utilizados para monitorar as pacientes após ressecção cirúrgica para a ocorrência de recidiva. Esses marcadores tumorais são os seguintes:

- A *hCG*, que está aumentada nos carcinomas de células embrionárias, coriocarcinomas de ovário, tumores mistos de células germinativas e alguns disgerminomas
- A *AFP*, aumentada nos tumores do seio endodérmico, carcinomas de células embrionárias, tumores de células germinativas mistos e alguns teratomas imaturos
- A *desidrogenase láctica* (*LDH*), aumentada nos disgerminomas
- O *diagnóstico patológico* do tipo e do grau do tumor, que constitui a base para o tratamento e o prognóstico. Efetua-se o estadiamento das neoplasias malignas de células germinativas de acordo com o sistema FIGO/TNM. Para uma revisão completa da patologia dos tumores de células germinativas do ovário ver Crum e Lee.[1]

Referência

1. Crum CP, Lee KR (eds). *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co., 2005.

NEOPLASIAS DO ESTROMA-CORDÃO SEXUAL DO OVÁRIO

❑ Definição

As neoplasias de estroma-cordão sexual do ovário são tumores benignos ou malignos que se originam das células que sustentam os oócitos, como as células produtoras de hormônios ovarianos. Trata-se de tumores raros, que representam menos de 2% de todos os cânceres de ovário. Incluem fibromas, tecomas, tumores de células da granulosa, tumores de células de Sertoli ou de Sertoli-Leydig e ginandroblastoma.

❑ Apresentação clínica

As pacientes com tumores do cordão sexual apresentam distensão abdominal, dor ou sinais/sintomas pélvicos e achado de massa anexial no exame de imagem. Além disso, podem exibir manifestações hormonais, como sinais de excesso de estrogênio (puberdade precoce, sangramento uterino anormal) ou de excesso de androgênio (virilização). O risco de tumores do cordão sexual pode estar diminuído em tabagistas atuais ou prévias, usuárias de anovulatórios orais e multíparas.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de tumor do estroma e do cordão sexual é estabelecido com base no exame histológico por ocasião da cirurgia (ver Figura 5.11 *online*). Para qualquer suspeita de neoplasia maligna ovariana, é necessário realizar uma ooforectomia completa para evitar a disseminação potencial das células neoplásicas. Pode-se estabelecer um

diagnóstico presuntivo em uma paciente com alterações hormonais, massa anexial no exame de imagem (ultrassonografia transpélvica) ou exame bimanual e elevação de um marcador tumoral associado. Esses marcadores são os seguintes:

- A *AFP*, encontrada no carcinoma embrionário e no poliembrioma, assim como no teratoma imaturo, em tumores do seio endodérmico, em tumores mistos de células germinativas e em tumores de células de Sertoli-Leydig
- A *hCG*, que ocorre no carcinoma embrionário, no coriocarcinoma e no poliembrioma e pode ser observada em tumores mistos de células germinativas e disgerminoma
- A *LDH*, que ocorre no disgerminoma em tumores do seio endodérmico e pode ser observada no carcinoma embrionário, no coriocarcinoma teratoma imaturo e em tumores mistos de células germinativas
- A *inibina*, que ocorre em tumores de células da granulosa; nesses casos, tanto a inibina A quanto a inibina B devem ser solicitadas. Além disso, pode ser observada em tumores de células de Sertoli-Leydig e no gonadoblastoma
- O *estradiol*, observado em tumores de células da granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, ginandroblastoma, teratoma imaturo, carcinoma embrionário e disgerminoma
- A *testosterona*, que está elevada quando ocorre virilização em tumores de células de Sertoli-Leydig e também pode ser observada em tumores de células da granulosa e no ginandroblastoma
- A *androstenediona*, que pode ocorrer no ginandroblastoma e em tumores de células de Sertoli-Leydig
- A *DHEA*, observada no teratoma imaturo, no gonadoblastoma e em tumores de células de Sertoli-Leydig
- A *substância inibitória mülleriana (MIS)*, que parece ser um marcador tumoral mais específico para tumores de células da granulosa, porém ainda não está disponível para uso clínico
- O *teste genético*, o qual não é valioso nesse momento. As neoplasias do estroma e do cordão sexual não apresentam associação conhecida a BRCA1 ou BRCA2. Os estudos realizados demonstraram a ocorrência de uma mutação somática em *FOX2,* um gene que codifica um fator de transcrição, o qual pode estar associado a tumores de células da granulosa, e mutações somáticas que afetam o domínio RNase IIIb do *DICER1* podem estar associadas a tumores de células de Sertoli-Leydig
- O *diagnóstico histopatológico* do tipo e do grau do tumor, que constitui a base para o tratamento e o prognóstico. O estadiamento das neoplasias do estroma e do cordão sexual é realizado de acordo com o sistema FIGO/TNM. Para uma revisão completa da histopatologia dos tumores de células germinativas do ovário, ver Crum e Lee.[1]

Referência

1. Crum CP, Lee KR (eds). *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006.

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

CORIOAMNIONITE

❑ Definição

A doença inflamatória pélvica (DIP) refere-se à infecção do trato genital superior de mulheres. Pode acometer o endométrio, o miométrio, o paramétrio, as tubas uterinas e os ovários. Outros órgãos pélvicos e abdominais podem ser secundariamente infectados (p. ex., peritonite, peri-hepatite).

❑ Quando suspeitar?

A DIP é mais comumente causada como complicação de DST/IST (85%); 15% dos casos surgem no pós-operatório ou como complicação do parto. Os fatores para risco aumentado de DIP são fatores de risco associados às DST/IST: idade < 25 anos e início da atividade sexual em idade jovem; parceiros sexuais recentes ou múltiplos,

sobretudo parceiros com sintomas de DST/IST; atividade sexual não protegida, e história de DST/IST. Outros fatores podem ser uso de DIU e ducha, além de vaginose bacteriana.

Manifestações clínicas:

- A DIP descreve a ocorrência de infecção em qualquer um de vários órgãos, como o útero, os ovários e os órgãos abdominais adjacentes. A apresentação clínica depende dos locais primários da infecção e de sua gravidade
- Deve-se considerar fortemente o diagnóstico de DIP em mulheres que apresentam dor abdominal quando o exame físico revela dor à palpação de colo do útero ou de anexos. A dor abdominal subaguda difusa é típica. É comum a descrição de dor à palpação do abdome, às vezes com sintomas sutis de irritação peritoneal e início durante a menstruação. Com frequência, relata-se a ocorrência de sangramento uterino anormal. Podem ser relatados sintomas inespecíficos, como febre e sintomas referentes ao sistema genital inferior; outras causas devem ser investigadas se houver predomínio de sintomas relacionados com o sistema digestório ou com o sistema urinário.

❑ Achados laboratoriais

- Não existe nenhum padrão de referência para o diagnóstico de DIP. A avaliação precisa considerar os achados no exame físico e nos exames laboratoriais. Podem ser necessários exames adicionais, como exames de imagem, laparoscopia e histopatologia
- Deve-se realizar um teste de gravidez para descartar a possibilidade de gravidez ectópica ou outra complicação de gravidez
- A obtenção de um resultado positivo no NAAT para *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis,* com apresentação clínica compatível, confirma o diagnóstico de DIP
- A qualidade e uma preparação a fresco/coloração de Gram do líquido cervical/vaginal devem ser examinadas quanto à existência de um número aumentado de leucócitos ou outra anormalidade. Secreções anormais ou uma contagem aumentada de leucócitos(≥ 3 leucócitos por campo de grande aumento) confirmam o diagnóstico de DIP
- Os resultados positivos dos leucócitos do sangue periférico, VHS ou PCR sustentam o diagnóstico de DIP
- Exames suplementares: a inflamação dos órgãos genitais superiores ou adjacentes, detectada por laparoscopia, biopsia, análise do líquido peritoneal ou cultura positiva de locais normalmente estéreis do sistema genital superior, confirma um diagnóstico clínico de DIP
- Outros exames: devem-se solicitar sorologia para HIV e sífilis. Outros testes e exames microbiológicos são realizados com base nos sinais e sintomas em pacientes específicas.

Leitura sugerida

Peipert JF, Boardman L, Hogan JW *et al*. Laboratory evaluation of acute upper genital tract infection. *Obstet Gynecol.* 1996; *87*:730–736.

INFECÇÕES URINÁRIAS

Ver Capítulo 7.

VAGINOSE E VAGINITE (VAGINOSE BACTERIANA, TRICOMONÍASE, CANDIDÍASE VULVOVAGINAL)

❑ Definição

- O termo vaginite é usado para descrever condições associadas a inflamação significativa, enquanto o termo vaginose é empregado quando as secreções vaginais não revelam um aumento acentuado de células inflamatórias. Os sintomas atribuídos à vaginite também podem ser devidos à cervicite primária, à uretrite

ou à inflamação de outros tecidos relacionados

- Alterações do volume ou das características da secreção vaginal são queixas iniciais comuns de mulheres que procuram assistência médica. Embora exista uma variabilidade normal nas secreções vaginais, as causas infecciosas e outras causas patológicas são comuns e devem ser cuidadosamente avaliadas.

❑ Causas

- As queixas associadas a causas não infecciosas podem ser indistinguíveis daquelas provocadas por infecções do sistema genital. As causas não infecciosas comuns são as seguintes:
  - Alergia e irritantes. Muitos produtos, como detergentes, sabões, banho de espuma, látex (p. ex., preservativos) e medicamentos tópicos, podem causar inflamação da mucosa vaginal e alterações nas características e volume das secreções. O manejo clínico exige a eliminação do alergênio ou do irritante
  - Vaginite atrófica. A vaginite atrófica é causada pela deficiência de estrogênio e costuma estar associada à menopausa, mas também pode ser observada no período pós-parto ou em consequência do uso de medicamentos. Os sintomas de deficiência de estrogênio levam a ressecamento e prurido da vagina, e não a aumento das secreções vaginais. Neste caso, há bacilos gram-negativos inespecíficos mistos com número diminuído de lactobacilos; a citologia vaginal revela um padrão atrófico
  - Leucorreia fisiológica. As secreções vaginais podem variar significativamente em mulheres normais; particularmente relacionadas com o ciclo menstrual. Tipicamente, o volume de secreção vaginal é maior na metade do ciclo. Não são observados sintomas significativos nem inflamação na leucorreia fisiológica; o odor, a cor e a viscosidade das secreções assemelham-se àquelas características na ausência de leucorreia
- Vaginose bacteriana, tricomoníase e candidíase vulvovaginal constituem as causas mais comuns de vaginose/vaginite clinicamente significativas e são descritas adiante, de modo detalhado. Outras causas infecciosas de vaginite são:
  - Condiloma acuminado. O aumento da secreção vaginal, o prurido e a dor constituem sintomas comuns causados por verrugas anogenitais
  - Vaginite por corpo estranho ou traumática. Corpos estranhos, como tampão retido, podem causar alteração na flora vaginal normal e sinais e sintomas discretos de infecção. A remoção do corpo estranho é habitualmente a única medida necessária para manejo clínico
  - *Streptococcus* do grupo A, *Staphylococcus aureus* e outros patógenos podem causar infecção vaginal aguda com dor, edema, eritema e secreção vaginal purulenta. O diagnóstico é confirmado pela coloração de Gram e cultura.

❑ Diagnóstico: aspectos gerais da vaginose

A avaliação diagnóstica inicial deve contemplar uma história detalhada e exames laboratoriais (convém assinalar que os sintomas podem ser causados por mais de uma condição infecciosa). Uma história clínica detalhada pode fornecer informações úteis para diferenciar a vaginite infecciosa de outras condições passíveis de provocar alterações nas características da secreção vaginal (p. ex., uretrite, cervicite e condições inflamatórias não infecciosas). Os fatores importantes são os seguintes:

- História menstrual: as secreções vaginais podem variar durante a gravidez e com o ciclo menstrual. Com frequência, a candidíase vulvovaginal ocorre no período pré-menstrual; a tricomoníase costuma ser observada no período pós-menstrual
- História sexual: os fatores associados a risco aumentado de DST, como VB e tricomoníase, são novo parceiro sexual, exposição a vários parceiros sexuais e história de DST
- Medicamentos recentes e atuais: os antibióticos, o estrogênio, a progestina e outros medicamentos podem predispor à vaginite em consequência de alterações no ambiente ou na flora vaginais
- Higiene pessoal e irritantes potenciais: os produtos e as práticas higiênicos, o uso frequente ou recente de ducha, sabões e detergentes, medicamentos tópicos e absorventes higiênicos ou outros produtos podem

causar irritação vaginal, o que resulta em manifestações indistinguíveis das causas infecciosas

- Além da anamnese e do exame físico, são recomendados os seguintes exames: pH vaginal, exame microscópico das secreções vaginais (preparação a fresco, coloração de Gram) e teste de aminas. Outros exames, como a pesquisa de microrganismos específicos, são recomendados para pacientes em que não consegue estabelecer o diagnóstico por meio de exames.

❑ Exames laboratoriais

O diagnóstico específico exige a realização de exames laboratoriais (ver Tabela 5.1).

- pH vaginal: com o uso de um *swab* seco, as secreções são coletadas a partir da parede lateral da vagina à meia distância entre o colo do útero e o introito. Deve-se utilizar um papel indicador de faixa estreita (pH de 4,0 a 5,5)
- Exame microscópico: são utilizadas preparações a fresco com soro fisiológico para a detecção direta de células leveduriformes e pseudo-hifas, tricômonas e células do hospedeiro. As secreções vaginais coletadas por meio de *swab* são suspensas em uma gota de soro fisiológico em uma lâmina microscópica. As secreções vaginais normais exibem um predomínio de CES, com número mínimo de PMN. Convém assinalar que, embora as espécies de *Candida* sejam componentes comuns da flora vaginal normal, a visualização de numerosas células leveduriformes ou pseudo-hifas é anormal e constitui uma característica da candidíase (a detecção de leveduras pode ser facilitada pela adição de KOH a 10% à preparação a fresco com solução salina). As células "indicadoras" são células epiteliais escamosas recobertas por microrganismos cocobacilares, o que resulta em bordas celulares indefinidas ou indistintas
- Coloração de Gram: são usados corantes de Gram para a detecção direta de bactérias, leveduras e células do hospedeiro. As secreções vaginais normais exibem um predomínio de CES com número mínimo de PMN. Observa-se um predomínio de bacilos gram-positivos, compatíveis com espécies de *Lactobacillus*
- Teste das aminas (do "cheiro"): uma gota de KOH a 10% pode ser acrescentada às secreções vaginais em uma lâmina microscópica. A liberação imediata de um odor de "peixe podre" (amina volátil) é típica de VB
- Cultura: a cultura das secreções vaginais pode melhorar a sensibilidade da detecção de tricomoníase; todavia, são necessárias técnicas especiais para o isolamento de *T. vaginalis.* Não se recomenda a cultura para a avaliação rotineira da candidíase vulvovaginal. As culturas positivas para leveduras precisam ser interpretadas com cautela, visto que a *C. albicans* e outras leveduras podem representar a flora endógena normal. A cultura pode ser útil para pacientes com candidíase vulvovaginal recorrente ou candidíase resistente ao tratamento padrão. A cultura bacteriana, como aquela para a *G. vaginalis,* não é confiável para o diagnóstico de VB, visto que nenhum microrganismo isoladamente pode ser implicado de modo específico na patogenia da VB
- Sorologia: as provas sorológicas não tiveram nenhuma atuação significativa no diagnóstico de vaginite
- Testes moleculares: os exames complementares moleculares estão cada vez mais disponíveis para o diagnóstico de vaginite infecciosa. Por exemplo, a hibridização do ácido nucleico proporciona maior sensibilidade para a detecção de agentes associados à VB, à tricomoníase e à candidíase vulvovaginal, em comparação com os métodos padrões
- A sorologia para HIV e sífilis e testes relacionados com outras IST devem ser considerados.

❑ Diagnóstico

- Os sinais/sintomas iniciais comuns de vaginite consistem em alteração no volume, características ou odor das secreções vaginais; irritação da mucosa genital, como eritema, sensação de queimação e prurido; disúria; e discreto sangramento
- Em mulheres na pré-menopausa, o volume das secreções vaginais é de < 5 ml/dia. Tipicamente, as secreções são inodoras, transparentes e viscosas e esbranquiçadas a amareladas. O pH vaginal normal é de 4,0 a 4,5. O exame microscópico revela o predomínio de células epiteliais escamosas (CEE) normais e alguns PMN. Observa-se o predomínio de bacilos gram-positivos, compatíveis com lactobacilos (longos e delgados, podendo formar cadeias)

- O uso de ducha nas 24 h precedentes diminui a sensibilidade dos exames. Nenhum exame deve ser realizado durante os primeiros dias do ciclo menstrual.

Vaginose bacteriana

- A vaginose bacteriana (VB) constitui uma causa comum de vaginite infecciosa, respondendo por aproximadamente 50% dos casos. A VB está associada à transmissão sexual. A VB é causada por desequilíbrio da flora microbiana normal da vagina. A coloração de Gram revela desaparecimento das espécies predominantes de *Lactobacillus,* que produzem peróxido e acidificam as secreções vaginais. A perda dos lactobacilos possibilita a proliferação de anaeróbios e outros microrganismos, como *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Atopobium vaginae* e outras espécies

Tabela 5.1 Comparação das várias causas de vaginite.

Condição	pH	Coloração de Gram/preparação a fresco com soro fisiológico	Preparação com KOH a 10%	Cultura	Teste das aminas
Normal	4,0 a 4,5	PMN/CE < 1; predomínio de bacilos gram-positivos; CEE 3+	–		–
Vaginose bacteriana	> 4,5	Células indicadoras; PMN/CE < 1; ↓ bacilos gram-positivos, ↑ cocobacilos gram-negativos	–	Não tem nenhum valor	> 70% positivo
Candidíase vulvovaginal		PMN/CE de cerca de 40%; predomínio de bacilos gram-positivos; CEE 3+	Hifas em 70%	Se a preparação a fresco for negativa	–
Tricomoníase	> 4,5	Tricômonas móveis em cerca de 60%; PMN 4+; flora mista	–	Realizar se a preparação a fresco for negativa	Frequentemente positivo

↓, diminuição; ↑, aumento; PMN/CE, razão entre células polimorfonucleares e células epiteliais.

- As pacientes com VB podem ser assintomáticas ou podem apresentar sintomas mínimos. Os sinais/sintomas típicos consistem em aumento do volume das secreções vaginais, que são ralas, homogêneas e, com frequência, de odor fétido. Os sinais de inflamação são mínimos
- O diagnóstico de VB baseia-se em ≥ 3 dos seguintes critérios (critérios de Amsel):
  - Secreções vaginais homogêneas, ralas, esbranquiçadas e aderentes
  - Teste de aminas positivo
  - Achado de células indicadoras na preparação a fresco (> 20% das células escamosas vaginais recobertas por pequenos cocobacilos) em 90% dos casos
  - pH vaginal > 4,5
- Considera-se a coloração de Gram, utilizando critérios padronizados de interpretação, o padrão de referência para o diagnóstico de VB. A VB caracteriza-se por uma perda de bacilos gram-positivos, com proliferação de pequenos bacilos gram-negativos curvos e cocobacilos gram-variáveis. A coloração de Gram das secreções vaginais demonstrou ter valores preditivos positivos e negativos altos (90 e 94%, respectivamente) em comparação com o diagnóstico que utiliza os critérios de Amsel. A interpretação baseia-se no número de células indicadoras (≥ 2 células indicadoras para cada 20 campos) e na proporção de morfotipos bacterianos (não *Lactobacillus* > *Lactobacillus*) (ver Tabela 5.1).

Tricomoníase

- Esta infecção sexualmente transmitida é causada pelo protozoário *Trichomonas vaginalis*; trata-se da IST não viral mais comum

- Tipicamente, as mulheres apresentam vaginite inflamatória aguda. A maioria das pacientes (aproximadamente 70%) apresenta inflamação vaginal e uretral, que resulta em sensação de queimação, prurido, disúria e outras manifestações associadas a secreções vaginais aumentadas. As secreções apresentam-se esverdeadas, espumosas e de odor fétido em uma minoria das pacientes
- Detecção direta: o diagnóstico rápido é possível por meio de exame microscópico. Tipicamente, as secreções vaginais revelam aumento do pH (> 4,5) e números aumentados de PMN. Os tricômonas móveis, com movimentos contorcidos típicos ou motilidade semelhante a "folhas que caem", são diagnósticos, porém são observados em apenas 50 a 70% dos casos. Os microrganismos podem perder sua motilidade dentro de apenas 10 min após a coleta
- O diagnóstico específico exige exames laboratoriais (ver Tabela 5.1)
  - Exames moleculares:
    - Os NAAT aprovados pela FDA (p. ex., ensaio para *Trichomonas vaginalis*) tornaram-se o padrão de referência para o diagnóstico, proporcionando sensibilidade e especificidade máximas, com diminuição do tempo de entrega dos resultados, em comparação com a cultura
    - Um ensaio com sonda molecular não amplificada aprovada pela FDA (Affirm VP III Microbial Identification System®, Becton Dickinson) demonstrou ter boa especificidade, com sensibilidade (aproximadamente 65%) comparada com o NAAT
  - O teste de antígenos (p. ex., teste rápido para *Trichomonas*) fornece resultados rápidos com boa sensibilidade (aproximadamente 90%) e especificidade (> 95%)
  - Cultura: a cultura comercialmente disponível apresenta boa sensibilidade (aproximadamente 80%); todavia, é preciso incubar as culturas durante 3 a 7 dias antes da obtenção dos resultados finais
  - Exame de urina: o *T. vaginalis* pode ser um achado incidental no exame de urina de rotina.

Candidíase vulvovaginal

- A *Candida albicans* é responsável por 80 a 90% dos casos de candidíase vulvovaginal, porém a *Candida glabrata* e outras espécies de *Candida* são capazes de provocar candidíase clinicamente significativa. Os sinais/sintomas comuns consistem em inflamação, edema, dor e prurido vulvares. São descritas secreções vaginais espessas e aderentes semelhantes a coalho, porém podem ocorrer secreções ralas, que são indistinguíveis de outras causas de infecção vaginal. A candidíase vulvovaginal não está significativamente associada à transmissão sexual
- Os fatores associados a maior risco de candidíase vulvovaginal são:
  - Uso de contraceptivos (particularmente esponjas vaginais e dispositivos intrauterinos)
  - Terapia antimicrobiana atual ou recente
  - DM, sobretudo quando inadequadamente controlado
  - Níveis elevados de estrogênio produzidos pela gravidez ou pela administração terapêutica de estrogênio
  - Imunodeficiência intrínseca ou adquirida ou terapia imunossupressora.

Leitura sugerida

Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA.* 2004;*291*:1368–1379.

Eckert LO. Acute vulvovaginitis. *N Engl J Med.* 2006;*355*:1244–1252.

Goonan K. Chapter 34: Vaginitis. In: Khan F, Sachs HJ, Pechet L *et al*. (eds). *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Hilmarsdáttir I, Hauksdáttir GS, Jáhannesdáttir JD *et al*. Evaluation of a rapid gram stain interpretation method for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2006;*44*:1139–1140.

Lowe NK, Neal JL, Ryan-Wenger NA. Accuracy of the clinical diagnosis of vaginitis compared with a DNA probe laboratory standard. *Obstet Gynecol.* 2009;*113*:89–95.

Mazzulli T, Simor AE, Low DE. Reproducibility of interpretation of gram-stained vaginal smears for the diagnosis of

bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 1990;*28*:1506–1508.

Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;*29*:297–301.

Nygren P, Fr R, Freemzan M *et al*. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2008;*148*:220–233.

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;*148*:214–219.



GRAVIDEZ E MONITORAMENTO OBSTÉTRICO DO FETO E DA PLACENTA

GRAVIDEZ

❑ Valores laboratoriais normais alterados pela gravidez*

- *Hematologia:* a massa eritrocitária aumenta 20%, porém o volume plasmático se eleva em aproximadamente 40%, o que causa uma redução dos eritrócitos, da hemoglobina (Hb) e do hematócrito em cerca de 15%. Observa-se um aumento de 66% nos leucócitos. A contagem de plaquetas diminui, em média, 20%. A velocidade de hemossedimentação (VHS) aumenta acentuadamente durante a gravidez, de modo que esse exame complementar se torna inútil durante a gestação. Em determinadas ocasiões, as crioaglutininas são positivas, e pode haver aumento da fragilidade osmótica
- *Provas de função renal:* alcalose respiratória com compensação renal. pCO_2 = normal = aproximadamente 30 mEq/l; HCO_3^- normal = 19 a 20 mEq/l. A osmolalidade sérica diminui em 10 mOsm/kg durante o primeiro trimestre. Ocorre aumento da TFG em 30 a 50% no início até aproximadamente 20 semanas após o parto. O fluxo plasmático renal aumenta em 25 a 50% na metade da gestação. Os níveis de ureia e de creatinina diminuem em 25%, sobretudo durante a primeira metade da gestação. Os níveis de ureia de 18 mg/dl e de creatinina de 1,2 mg/dl estão definitivamente elevados (anormais) durante a gravidez, embora estejam normais em mulheres não grávidas. *É preciso estar atento para níveis de ureia > 13 mg/d*l *e de creatinina > 0,8 mg/d*l. Os níveis séricos de ácido úrico diminuem em 35% no primeiro trimestre (nível normal = 2,8 a 3,0 mg/dl), porém se normalizam a termo. Os níveis séricos de aldosterona, angiotensina I e II e renina estão elevados, embora o hiperaldosteronismo secundário também possa ser observado na toxemia da gravidez
- *Urinálise:* não há aumento do volume de urina. Ocorre glicosúria em > 50% das pacientes, devido ao comprometimento da reabsorção tubular. A lactosúria não deve ser confundida com glicosúria. A proteinúria (200 a 300 mg/24 h) é comum (aproximadamente 20% das pacientes) e agrava-se em caso de doença glomerular subjacente. As porfirinas urinárias podem estar aumentadas. Observa-se elevação das gonadotropinas urinárias (gonadotropina coriônica humana, hCG). Os estrogênios urinários aumentam a partir do sexto mês de gravidez até o termo (≤ 100 μg/24 h). Os 17-cetosteroides urinários aumentam até o limite superior da normalidade a termo
- *Achados das proteínas séricas:* as proteínas totais do soro diminuem em 1 g/dl durante o primeiro trimestre e permanecem nesse nível. A albumina sérica diminui em 0,5 g/dl durante o primeiro trimestre e em 0,75 g/dl a termo
- A alfa-1 globulina sérica tem um aumento de 0,1 g/dl. A alfa-2 globulina sérica aumenta em 0,1 g/dl. O aumento da beta-globulina sérica é de 0,3 g/dl
- *Bioquímica:* a glicemia em jejum diminui 5 a 10 mg/dl ao final do primeiro trimestre. Ocorre redução de 10% dos níveis séricos de cálcio. O nível sérico de magnésio diminui em 10%. Nenhuma alteração é observada nos níveis séricos de sódio (normal = aproximadamente 135 mEq/l), potássio, cloreto ou fósforo. A captação de T_3 do soro está diminuída, e a T_4 está aumentada. A $T_7(T_3 \times T_4)$ está normal. Ocorre aumento da TBG (convém verificar as provas de função da tireoide.). O nível sérico de

progesterona está aumentado

- *Enzimas:* não se observa nenhuma alteração nos níveis séricos de amilase, AST, ALT, LDH, ICDH, fosfatase ácida e alfa-hidroxibutirato desidrogenase. Os níveis séricos de CK diminuem em 15% na 20ª semana de gestação; aumentam no início do trabalho de parto e alcançam seu máximo 24 h após o parto; em seguida, retornam gradualmente a valores normais. A CK-MB é detectada no início do trabalho de parto em aproximadamente 75% das pacientes, com nível máximo 24 h após o parto e, em seguida, normalizada. Os níveis séricos de LDH e AST permanecem baixos. O nível sérico de ALP eleva-se (200 a 300%) progressivamente durante o último trimestre da gravidez normal, devido a um aumento da isoenzima termoestável da placenta. O nível sérico de LAP pode aumentar moderadamente durante toda a gravidez. A lipase sérica diminui em 50%. O nível sérico de pseudocolinesterase diminui em 30%
- *Lipídios:* os fosfolipídios séricos aumentam em 40 a 60%. Observa-se um aumento de 100 a 200% nos triglicerídios séricos. O nível sérico de colesterol aumenta em 30 a 50%
- *Ferro:* os níveis séricos de ferro caem 40% em mulheres que não recebem suplementos de ferro. Os níveis séricos de vitamina B_{12} diminuem em 20%. O folato sérico cai ≥ 50%. A superposição de faixa de valores diminuídos e normais costuma fazer com que esse exame seja inútil no diagnóstico de anemia megaloblástica da gravidez. O aumento da transferrina sérica é de 40%, e o percentual de saturação diminui ≤ 70%. O nível sérico de ceruloplasmina aumenta em 70%.

❑ Monitoramento laboratorial da gravidez

Na primeira consulta do pré-natal, todas as mulheres grávidas devem realizar os seguintes exames:

- Teste de Papanicolaou, se não tiver sido realizado no ano precedente para exclusão de displasia
- Hemograma completo, para descartar anormalidades hematológicas (que podem sugerir distúrbios genéticos, como talassemia, ou deficiência de ferro ou anemia por deficiência de vitamina B_{12}/folato)
- Tipo sanguíneo, tipo Rh e triagem de anticorpos
- Triagem para rubéola, teste da reagina plasmática rápida (RPR) ou EIA para anticorpo antitreponêmico; devem-se oferecer testes para HBsAg e HIV
- Para mulheres de alto risco, fazer pesquisa de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e HBsAg; repetir dentro de 28 semanas
- Para mulheres com diabetes melito durante a gravidez, obter o nível de hemoglobina A1c.

Os exames no primeiro trimestre (10 semanas e 3 dias e 13 semanas e 6 dias) são os seguintes:

- Triagem tríplice materna (proteína placentária A associada à gravidez [PAPP-A], hCG total e ultrassonografia para determinação da translucência nucal e detecção de doenças genéticas; a rigor, os exames devem ser realizados entre a 11ª e a 13ª semanas e 6 dias) *OU*
- Exames sequenciais seriados com ultrassonografia combinada e teste sérico materno para PAPP-A no primeiro trimestre, seguido por teste para PAPP-A, AFP, hCG, estradiol não conjugado e inibina A dimérica no segundo trimestre. A amostra do primeiro trimestre precisa ser coletada entre a 11ª e a 18ª semanas de gestação, e a segunda amostra, coletada entre a 15ª e a 22ª semanas
- Deve-se oferecer um teste genético para Fc e outras doenças familiares (ver Capítulo 12)
- O teste do DNA livre de células (teste pré-natal não invasivo, NIPT) para trissomias do 21, do 18 e do 13 e monossomia X pode ser considerado para pacientes de alto risco e realizado com apenas 9 semanas de gestação
- Para pacientes com testes de triagem positivos, a análise do líquido amniótico e dos cromossomos em amostra das vilosidades coriônicas (CVS) pode ser realizada e é diagnóstica. Obtém-se uma rápida detecção de aneuploidia para os cromossomos 13, 18, 21, X e Y pela CVS ou pela FISH do líquido amniótico.

Segundo trimestre (15 semanas 0 dia e 22 semanas e 6 dias):

- A determinação da proteína placentária A associada à gravidez, da hCG total, da translucência nucal e da inibina A e a ultrassonografia para detecção de doenças genéticas devem ser realizadas se a triagem no

primeiro trimestre ou a triagem sequencial seriada não tiverem sido feitas (o ideal é a realização dos exames entre a 16ª e a 18ª semanas) (ver Capítulo 13)

- Para mulheres que realizaram a triagem no primeiro trimestre, deve-se considerar a determinação repetida da alfafetoproteína (AFP) entre a 16ª e a 18ª semanas
- O teste para exclusão de defeitos do tubo neural aberto pode ser realizado em líquido amniótico pelo teste de AFP
- Para mulheres com diabetes melito durante a gravidez, é necessário realizar um teste de tolerância à glicose entre a 24ª e a 28ª semanas.

36 semanas:

- Triagem opcional para estreptococos do grupo B.

❑ Monitoramento laboratorial do recém-nascido

O recém-nascido a termo saudável exige um número mínimo de exames e raramente desenvolve hipoglicemia ou hiperbilirrubinemia. Os recém-nascidos pré-termo podem necessitar de exames adicionais para hipoglicemia, e o atraso do crescimento na unidade de terapia intensiva neonatal exige a determinação dos níveis séricos de cálcio e fosfatase alcalina. Os recém-nascidos pré-termo também apresentam uma taxa aumentada de trombocitopenia, que pode ser aloimune, mediada por anticorpos maternos, ou devido a um consumo periférico aumentado. As plaquetas devem ser monitoradas e podem cair para 10.000/μl.

O monitoramento da glicose deve ser realizado em recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG), cuja mãe é diabética, que necessitam de cuidados intensivos ou são prematuros, apresentam policitemia ou têm tremores, hipotonia, irritabilidade, letargia, estupor, apneia, convulsões ou hipotermia.

Os recém-nascidos devem ser monitorados quanto à icterícia a intervalos regulares de pelo menos 8 h e no momento da alta do hospital. Deve-se realizar o monitoramento da bilirrubina se for constatada icterícia nas primeiras 24 h. O monitoramento transcutâneo da bilirrubina pode ser usado para triagem; todavia, os níveis elevados devem ser identificados no soro.

O sangue do cordão umbilical pode ser enviado para tipagem sanguínea e teste de Coombs se a mãe for Rh-negativa ou se houver desenvolvimento de icterícia antes de 24 h.

Podem ser realizados microbiologia e exames para doenças infecciosas, como sífilis, HBV, e/ou *Toxoplasma*, quando clinicamente indicado.

A triagem de recém-nascidos para doenças metabólicas é realizada no dia da alta ou no acompanhamento, com 4 dias de idade, de acordo com a lei estadual (p. ex., PKU e provas de função da tireoide, entre outros exames).

RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO

Os recém-nascidos de baixo peso correm maior risco de infecção, enterocolite necrosante, síndrome de angústia respiratória, trombocitopenia, sangramento intracraniano e vários outros distúrbios. Podem ser observados recém-nascidos de baixo peso (≤ 2.500 g), de muito baixo peso (1.500 g) ou de peso extremamente baixo de 1.000 g, devido à prematuridade ou à restrição do crescimento intrauterino. No extremo oposto, recém-nascidos de alto peso (> 4.000 g) e recém-nascidos pós-maduros correm risco de hipoglicemia e mortalidade perinatal aumentada. Os recém-nascidos cujas mães são de alto risco (toxemia, diabetes melito, drogadição, doença cardíaca ou pulmonar) e aqueles com poli-hidrâmnio, oligo-hidrâmnio e parto por cesariana também correm maior risco.

❑ Monitoramento laboratorial de fetos/recém-nascidos de alto risco

Durante o trabalho de parto e o parto

- O monitoramento do pH fetal com monitor de couro cabeludo indica hipoxia durante o trabalho de parto prolongado; pH < 7,2 aumenta o risco
- A imaturidade pulmonar pode ser reconhecida por ocasião da ruptura das membranas pela análise do líquido amniótico para razão de lecitina/esfingomielina, contagem de corpúsculos lamelares ou

fosfatidilglicerol

- A amnionite pode ser detectada pelo líquido amniótico tinto de mecônio por ocasião da ruptura.

Durante o período neonatal

- A síndrome de angústia respiratória (SARA) é diagnosticada pelos achados clínicos, pelo aumento do trabalho respiratório, pela maior necessidade de oxigênio e pela radiografia de tórax, mostrando um aspecto de vidro moído reticular difuso e aerobroncograma. A gasometria arterial revela hipoxia e nível elevado de CO_2. A bioquímica pode revelar hiponatremia, devido à retenção hídrica
- A hipoglicemia e a hipocalcemia podem ser monitoradas por meio da bioquímica do soro
- A anemia da prematuridade, devido à produção insuficiente de eritropoetina e à sobrevida mais curta dos eritrócitos, de aproximadamente 35 a 50 dias (recém-nascido a termo = 60 a 70 dias), pode ser detectada no hemograma. O hematócrito a termo costuma ser de 60%; esse valor cai rapidamente nas primeiras 2 semanas e, com 4 semanas, alcança, em média, 35%, com valor mínimo de 30% com 8 a 10 semanas. O hematócrito de recém-nascidos pré-termo é, em média, de 41% com 26 a 30 semanas; de 45% por 28 semanas; e de 47% com 32 semanas.[1]
- A doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal) devido à imunização Rh/ABO pode resultar em anemia, com hematopoese extramedular e, por fim, falência orgânica e morte. A tipagem ABO e Rh materna e fetal também deve ser realizada. Além disso, o teste de antiglobulina direta (de Coombs) será positivo
- As infecções são mais comuns em recém-nascidos pré-termo do que naqueles a termo (p. ex., infecção hospitalar de início tardio por estafilococos coagulase-negativos e fungos com cateteres venosos centrais; sepse ou pneumonia devido à amnionite); assim, convém realizar culturas apropriadas
- Hiperbilirrubinemia neonatal (ver Capítulo 10).

Referência

1. Gilbert-Barness E, Barness LA. *Clinical Use of Pediatric Diagnostic Tests*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

DISTÚRBIOS OBSTÉTRICOS

CORIOAMNIONITE

❑ Definição e etiologia

- As infecções intra-amnióticas (IIA) são infecções do líquido amniótico, das membranas ou da placenta. As IIA constituem uma causa significativa de morte fetal, parto prematuro, sepse e pneumonia neonatais e bacteriemia e sepse maternas (ver Figura 5.12 *online*)
- As IIA são causadas, em sua maioria, por microrganismos vaginais que têm acesso à cavidade uterina. Essas infecções ascendentes são mais comuns em consequência de ruptura prematura das membranas fetais. A infecção fetal também pode ser causada por transmissão hematogênica da circulação materna. Essa via é mais comum para patógenos virais
- A etiologia é ampla. As infecções mistas são comuns. Os patógenos associados à IIA são: os anaeróbios (como *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e cocos gram-positivos anaeróbicos); *E. coli*, *Proteus mirabilis* e outros bacilos gram-negativos entéricos; *Enterococcus* spp. e *Listeria monocytogenes*; *Streptococcus* do grupo B e *Streptococcus* do grupo A; e *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*. Os patógenos não bacterianos são *Toxoplasma gondii* e vírus (p. ex., CMV, HSV e rubéola).

❑ Quando suspeitar?

- Os fatores de risco para as IIA são trabalho de parto prolongado e ruptura prematura das membranas, particularmente com angústia fetal e uso de monitores do couro cabeludo fetal; nuliparidade; IIA em gestação prévia; e IST concomitante

- Quase todas as mulheres com IIA apresentam febre. Outros sinais e sintomas são dor abdominal e hipersensibilidade uterina, leucocitose, taquicardia materna ou fetal e líquido amniótico de odor fétido.

❑ **Achados laboratoriais**

- Os exames laboratoriais precisam ser interpretados no contexto do quadro clínico. Já os exames individuais apresentam valores preditivos negativos moderados, porém valores preditivos positivos razoavelmente bons. Números crescentes de achados em exames laboratoriais confirmatórios estão associados a um melhor valor preditivo positivo
- Cultura: as culturas de líquido amniótico constituem o padrão de referência para o diagnóstico. A coloração de Gram pode revelar microrganismos
- Dois ou três conjuntos de hemoculturas devem ser obtidos da mãe e do recém-nascido depois do parto para avaliar a possibilidade de bacteriemia ou fungemia
- Achados no líquido amniótico: recomenda-se a análise da concentração de glicose e contagem de leucócitos no líquido. Uma contagem elevada de leucócitos ou uma reação positiva da esterase leucocitária sustentam o diagnóstico
- A concentração de glicose do líquido amniótico costuma estar diminuída. Uma concentração de glicose de < 5 mg/dl no líquido amniótico tem valor preditivo positivo de aproximadamente 90%; uma concentração de glicose de ≥ 20 mg/dl tem valor preditivo negativo de aproximadamente 90%
- A PCR materna não é útil para prever a ocorrência de IIA
- Histologia: as membranas e o tecido fetais e a placenta devem ser submetidos a exame histológico, quando apropriado.

Leitura sugerida

Broekhuizen FF, Gilman M, Hamilton PR. Amniocentesis for gram stain and culture in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 1985; *66*:316–321.

Gauthier DW, Meyer WJ. Comparison of gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; *1*:1092–1095.

Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *NEJM.* 2000; *342*:1500–1507.

Hussey M, Levy E, Pombar X *et al*. Evaluating rapid diagnostic tests of intra-amniotic infection: Gram stain, amniotic fluid glucose level, and amniotic fluid to serum glucose level ratio. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; *179*:650–656.

Kiltz RJ, Burke S, Porreco RP. Amniotic fluid glucose concentration as a marker for intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol.* 1991; *78*:619–622.

Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T *et al*. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediat Perinat Epidemiol.* 2001; *15*:41–56.

Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intraamniotic infection in low-birth-weight infants. *J Infect Dis.* 1988; *157*:113–117.

DESCOLAMENTO DE PLACENTA E PLACENTA PRÉVIA

O descolamento de placenta refere-se à separação prematura da placenta normalmente implantada depois de 20 semanas de gestação. Provoca hemorragia e 15% de natimortos no terceiro trimestre. Não existem achados laboratoriais diagnósticos. Os achados laboratoriais consistem em choque hipovolêmico, insuficiência renal aguda e CID (constitui a causa mais comum de CID na gravidez).

A *placenta prévia* refere-se à implantação anormal da placenta no segmento inferior do útero. Pode cobrir parte (parcial) ou todo o óstio interno (completa), o que resulta em sangramento vaginal indolor e aumenta o risco de morte fetal. Os achados laboratoriais resultam da perda de sangue. O hematócrito materno deve ser mantido em ≥ 35%.

ECLÂMPSIA

❑ Definição

A eclâmpsia refere-se ao início recente de convulsões ou coma sem outra condição neurológica, o qual ocorre em uma mulher que preenche os critérios para pré-eclâmpsia. Cerca de 20% das mulheres que desenvolvem eclâmpsia apresentam apenas hipertensão leve e podem não ter evidências de proteinúria ou edema.[1] A eclâmpsia é uma forma grave do *continuum* de pré-eclâmpsia-eclâmpsia e continua sendo uma causa comum de morte materna. Acredita-se que as convulsões resultam da hipertensão arterial grave, as quais levam ao desenvolvimento de encefalopatia hipertensiva.[2] O acidente vascular encefálico com hemorragia cerebral constitui a causa de morte em até 20% das pacientes com eclâmpsia.[3]

❑ Achados laboratoriais

- Achados laboratoriais devido à ocorrência de complicações (p. ex., hemorragia cerebral, edema pulmonar, necrose cortical renal)
- O tratamento com $MgSO_4$ exige um débito urinário de ≥ 100 ml/4 h. Não há a necessidade de monitoramento dos níveis séricos de magnésio
- É preciso estar atento para as condições associadas ou subjacentes (p. ex., mola hidatiforme, gravidez gemelar, doença renal prévia, DM ou hidropisia fetal não imune).

Referência

1. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; *163*:1049
2. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM *et al*. Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; *190*:714.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N *et al*. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002; *360*:1903.

EMBOLIA POR LÍQUIDO AMNIÓTICO

A embolia por líquido amniótico é uma emergência que ocorre durante o trabalho de parto ou pouco depois deste, com choque cardiogênico, insuficiência respiratória e, com frequência, morte. O diagnóstico é estabelecido com base no exame físico, com hipotensão rapidamente progressiva que evolui para o choque. Os exames de sangue revelam coagulopatia de consumo (CID), hipoxemia e acidose. Infelizmente, muitos casos são confirmados apenas na necropsia. Resíduos amnióticos, que consistem em células escamosas, mucina e lanugem do feto, podem ser encontrados no sangue periférico ou em cortes de pulmão da mãe na necropsia (ver Figura 5.13 *online*).

GESTAÇÃO MÚLTIPLA

❑ Definição

Gravidez com mais de um feto.

❑ Apresentação clínica

As gestações múltiplas estão aumentando, devido à idade materna avançada no parto, ao maior uso de medicamentos para a fertilidade, como o citrato de clomifeno e as gonadotropinas, e à fertilização *in vitro.* Trinta e um por cento dos casos são monozigóticos (ver Figura 5.14 *online*).[1] Os riscos associados a gestações múltiplas são nascimento pré-termo, restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e aumento da mortalidade, devido a complicações obstétricas e anomalias congênitas. A incidência de pré-eclâmpsia também é maior.

❑ Achados laboratoriais

Nas mulheres com gestações múltiplas, os níveis de estradiol, FSH e hormônio luteinizante podem estar elevados. A hCG pode estar aumentada, com elevação do nível sérico materno de AFP.

Leitura sugerida

1. Cameron AH, Edwards JH, Derom R *et al*. The value of twin surveys in the study of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1983;*14*:347.

GRAVIDEZ ECTÓPICA (TUBÁRIA)

❑ Definição

A gravidez ectópica refere-se à implantação do concepto fora da cavidade endometrial, na tuba uterina ou no corno do útero.

❑ Apresentação clínica

A gravidez tubária, cuja frequência vem aumentando, constitui, hoje em dia, até 2% de todas as gestações.[1] As pacientes apresentam dor abdominal, amenorreia e sangramento vaginal. Com a ruptura, ocorre hipotensão de início rápido devido ao sangramento intraperitoneal, que pode levar à morte se não for tratada imediatamente. O diagnóstico é estabelecido por ultrassonografia e determinação dos níveis de hCG no soro ou na urina (ver Figura 5.15 *online*).

❑ Achados laboratoriais

- *Gonadotropina coriônica humana* (hCG): os métodos de análise para hCG devem reconhecer as três formas seguintes importantes: a hCG intacta, a H-hCG (hCG hiperglicosilada produzida por citotrofoblastos invasivos; constitui o componente essencial no início da gravidez); e a beta-hCG livre, que não é identificada por muitos *kits* e testes laboratoriais à beira do leito
  - O título de hCG duplica-se, aproximadamente, a cada 1,4 a 2,1 dias durante os primeiros 40 dias da gravidez normal (são necessárias, pelo menos, duas medidas realizadas com intervalo de 48 a 72 h para fazer esse cálculo); um aumento anormalmente lento da hCG (< 66% em 48 h durante os primeiros 40 dias de gravidez) indica gravidez ectópica (S/S = 80%/91%) ou gravidez intrauterina anormal, em aproximadamente, 75% dos casos[2]
  - A zona de discriminação para gravidez normal *versus* ectópica é alcançada quando a hCG alcança 6.500 mUI/ml (equivalente a cerca de 6 semanas de gestação) sem a visualização de um saco gestacional intrauterino por US transabdominal, ou 1.500 a 2.000 mUI/ml quando a visualização é feita por ultrassonografia transvaginal.[3] Não existe nenhum nível discriminatório comprovado para gestações múltiplas
  - A falta de visualização de um saco gestacional também pode ocorrer em caso de aborto espontâneo
  - A diminuição do nível de hCG em ≥ 15% nas 12 h seguintes à curetagem é diagnóstica de aborto completo, porém a hCG que aumenta ou cujo nível permanece igual indica gravidez ectópica
  - É raro haver um nível de hCG > 50.000 mUI/ml na gravidez ectópica
  - O nível sérico de hCG é usado para monitorar o tratamento da gravidez ectópica com metotrexato (semanalmente, até que os níveis sejam indetectáveis)
  - O teste de gravidez na urina é mais variável
- *Progesterona:* o nível sérico de progesterona pode ser usado para ajudar a identificar a gravidez ectópica em pacientes com sangramento e dor abdominal, com níveis de hCG abaixo do valor esperado para a idade gestacional. Um nível ≥ 25 ng/ml indica gravidez intrauterina normal (sensibilidade = 98%), enquanto um nível ≤ 5 ng/ml confirma um feto não viável (sensibilidade de 100%).[4,5]
  - *Hematologia:* a contagem de leucócitos pode estar aumentada. Em geral, normaliza-se em 24 h, e um aumento persistente pode indicar sangramento recorrente. Cinquenta por cento das pacientes

apresentam contagens normais de leucócitos, enquanto 75% têm contagens de leucócitos < 15.000/µl. Uma contagem persistente > 20.000/µl pode indicar DIP. A anemia depende do grau de perda de sangue; com frequência, precede a gravidez tubária em populações pobres. A anemia progressiva pode indicar sangramento contínuo na cavidade peritoneal. A absorção de sangue de um hematoma peritoneal pode causar aumento da bilirrubina sérica

▼ A *curetagem uterina* é necessária para diferenciar a gravidez ectópica do aborto intrauterino espontâneo pela identificação das vilosidades coriônicas e do local de implantação na amostra.

Referência

1. Rajkowa M, Glass MR, Rutherford AJ *et al*. Trends in the incidence of ectopic pregnancy in England and Wales from 1966 to 1996. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000; *107*(3):369–374.
2. Silva C, Sammel MD, Zhou L *et al*. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006; *107*:605.
3. Barnhart KT, Simhan H, Kamelle SA. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstet Gynecol.* 1999; *94*:583.
4. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012; *55*:418.
5. Verhaegen J, Gallos ID, van Mello NM *et al*. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2012; *345*:e6077.

GRAVIDEZ PÓS-TERMO

❑ Definição

Define-se gravidez prolongada ou pós-termo aquela com duração superior a 294 dias ou 42 semanas de gestação. A etiologia não é conhecida na maioria dos casos e raramente pode ser produzida pela produção fetal anormal de hormônios envolvidos no parto.

❑ Apresentação clínica

As pacientes que correm risco são aquelas com gravidez pós-termo prévia, nuliparidade, feto do sexo masculino, obesidade, idade avançada e raça (as mulheres brancas correm maior risco).

❑ Achados laboratoriais

- Em geral, observa-se queda progressiva, em vez de elevação, do estriol (E3) sérico
- A razão L/S do líquido amniótico não é útil.

MORTE FETAL IN UTERO

❑ Definição

O natimorto distingue-se do aborto por um peso fetal que varia de > 350 a > 500 g ou > 20 semanas de gestação.

❑ Apresentação clínica

A taxa de morte fetal varia de acordo com a raça, diabetes materno e hipertensão arterial. As causas mais comuns são as seguintes:[1]

- Complicações obstétricas: 29,3%
- Doença placentária: 23,6%
- Anormalidades genéticas/estruturais do feto: 13,7%
- Infecção materna ou fetal: 12,9%
- Anormalidades do cordão umbilical: 10,4%

- Distúrbios hipertensivos: 9,2%
- Outras condições clínicas maternas: 7,8%

❑ Achados laboratoriais

Não existe exame laboratorial para prever a ocorrência de morte fetal. As triagens para anormalidades genéticas podem ser úteis para antever um resultado precário. Outros riscos são idade materna avançada, obesidade, tabagismo, gestações múltiplas, hipertensão arterial materna, diabetes melito e doenças do colágeno e história pregressa de morte fetal.

O diagnóstico de morte fetal costuma ser estabelecido pela mãe que observa a diminuição dos movimentos fetais e a ocorrência de sangramento ou contrações uterinas. O diagnóstico é confirmado por ultrassonografia.

Referência

1. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. *JAMA*. 2011; *306*:2459.

NEOPLASIAS TROFOBLÁSTICAS

❑ Definição

A doença trofoblástica gestacional deve-se a um grupo de gestações anormais e neoplasias que se originam do trofoblasto associado à gravidez. A mola hidatiforme parcial (MHP) é a mais comum, seguida pela mola hidatiforme completa (MHC), pelo tumor trofoblástico de localização placentária e pelo coriocarcinoma. Os fatores de risco são idade materna avançada, etnicidade asiática, baixo nível socioeconômico e gravidez molar prévia.

❑ Apresentação clínica

A *MHP* ocorre em uma em cada 100 gestações. Desenvolve-se quando um ovo normal é fertilizado por dois espermatozoides ou por um espermatozoide que sofreu não disjunção na meiose, o que resulta em triploidia (ver Figura 5.16A-C *online*).

❑ Achados laboratoriais

- Os níveis de HCG são variáveis e regridem espontaneamente em > 95% dos casos, exigindo quimioterapia
- A curetagem endometrial revela vilosidades hidrópicas e normais, membranas amnióticas com ou sem partes fetais. O feto, quando presente, pode exibir sindactilia
- Histologicamente, ocorre hiperplasia sinciciotrofoblástica leve focal. A imunocoloração para p57 será positiva
- A citometria de fluxo revela triploidia
- O cariótipo é 69 XXY na maioria dos casos, 69 XXX e, raramente, 69 XYY.

❑ Apresentação clínica

A *MHC* ocorre em 1:1.000 das gestações. Desenvolve-se quando um ovo anucleado é fertilizado por um ou dois espermatozoides, resultando em uma célula diploide com dois conjuntos de cromossomos paternos (ver Figura 5.16 D-F *online*). Noventa por cento dos casos são 46 XX homozigotos; o restante é heterozigoto, principalmente 46 XY com alguns casos de 46 XX.[1]

❑ Achados laboratoriais

- Os níveis de HCG estão elevados, habitualmente > 100.000 mUI/ml
- A curetagem endometrial revela vilosidades transparentes semelhantes a cachos de uva. Não há feto
- A histologia revela vilosidades com cisternas proeminentes, hiperplasia trofoblástica e atipia, particularmente do local de implantação. A imunocoloração para p57 é negativa
- A citometria de fluxo revela células diploides.

Após o tratamento por evacuação da gravidez molar, os seguintes exames laboratoriais devem ser realizados para determinar se há persistência de trofoblásticos neoplásicos residuais. O risco de persistência envolve idade materna avançada, intervalo mais longo entre uma gravidez prévia e níveis mais elevados de hCG.

- O nível sérico de hCG é utilizado para o diagnóstico e o manejo tanto dos tipos benignos quanto dos malignos. Um nível persistentemente elevado ou de declínio lento no fim do primeiro trimestre indica doença trofoblástica persistente e necessidade de terapia sistêmica para mola invasiva ou coriocarcinoma (ver adiante). Um nível de hCG superior a 500.000 mUI/l é praticamente diagnóstico
- Após a evacuação do útero, a hCG torna-se negativa no decorrer de 40 dias em 75% dos casos. Se o teste for positivo dentro de 56 dias, 50% dos casos apresentam doença trofoblástica
- É necessário repetir a determinação dos níveis de hCG a cada 1 a 2 semanas, com exame clínico durante 6 meses. A doença sofre remissão em 80% dos casos sem tratamento adicional. A estabilização ou a elevação dos títulos indicam doença persistente. Recomenda-se a quimioterapia quando a doença persiste ou metastatiza
- Um teste de hCG negativo deve ser repetido a cada 3 meses, durante 1 a 2 anos
- As pacientes de alto risco são indicadas por títulos séricos iniciais de > 40.000 mUI/l. Títulos de acompanhamento frequentes estão indicados após radioterapia, com determinação dos títulos ao longo da vida, a cada 6 meses
- A determinação dos níveis de hCG no LCS (razão entre soro e LCS < 60:1) é usada no diagnóstico de metástases cerebrais.

❑ Limitações da determinação de hCG

- É preciso ter cuidado com a obtenção de resultados falsos baixos, devido ao "efeito de gancho" artificial dos imunoensaios em decorrência de um grande excesso de antígenos (> 1×10^6 mUI/l); isso é eliminado por um imunoensaio em dois estágios
- Podem ocorrer evidências clínicas e bioquímicas de hipertiroxemia, visto que as subunidades α do TSH e da hCG são idênticas.

❑ Apresentação clínica

A *doença trofoblástica gestacional persistente ou mola invasiva* ocorre quando as vilosidades são encontradas dentro do miométrio ou de seu espaço vascular (invasiva), e pode surgir com MHP ou MHC. Após a invasão, os trofoblastos podem embolizar para locais distantes (metástase). Esse tipo de mola exige ressecção cirúrgica e costuma responder à quimioterapia.

❑ Achados laboratoriais

- O nível de HCG pode se estabilizar ou aumentar após a evacuação do útero
- A curetagem endometrial revela tecido viloso residual mínimo.

❑ Apresentação clínica

O *tumor trofoblástico de localização placentária,* anteriormente conhecido como pseudotumor trofoblástico, aparece como massa no endométrio, que pode ser identificada na ultrassonografia. Esses tumores não estão bem elucidados e são observados principalmente em mulheres de idade fértil, com relato de raros casos após a menopausa. Pode ocorrer após parto a termo normal, aborto ou gravidez molar. As mulheres apresentam sangramento irregular meses a anos após uma gravidez. O tumor é composto por citotrofoblastos, que invadem de acordo com um padrão semelhante à implantação normal da placenta. A imuno-histoquímica pode ajudar a diferenciar esse tumor do coriocarcinoma. O prognóstico para resultados precários é sugerido pelo intervalo de tempo decorrido desde a gravidez prévia. O diagnóstico estabelecido mais de 2 anos após a gravidez tem prognóstico mais sombrio.[2,3]

❑ Achados laboratoriais

- A determinação da HCG revela níveis baixos persistentes (< 50 mUI/l)

- A curetagem endometrial revela uma massa carnuda no endomiométrio
- A histologia revela lâminas de trofoblastos atípicos mononucleares que dissecaram entre as fibras musculares
- A imunocoloração é positiva para lactogênio placentário humano, queratina e p63, e a fração MIB-1 costuma ser > 15%.

❑ Coriocarcinoma

Pode ocorrer após gravidez molar, aborto, gravidez ectópica ou gestação normal. O diagnóstico costuma ser estabelecido vários meses após a gravidez. As pacientes apresentam sangramento uterino anormal ou podem exibir sintomas de doença metastática. O prognóstico é mais satisfatório quando se estabelece o diagnóstico após uma gravidez molar, devido mais provavelmente a uma vigilância mais rigorosa da paciente e diagnóstico mais precoce.[4]

❑ Achados laboratoriais

- O nível de HCG aumenta 2 semanas depois do parto
- A curetagem endometrial revela nódulos tumorais hemorrágicos, com ausência de vilosidades
- A avaliação histológica revela trofoblatos sinciciais atípicos e citotrofoblastos
- A imunocoloração revela uma beta-hCG fortemente positiva.

Referência

1. Hemming JD, Quirke P, Womack C *et al*. Diagnosis of molar pregnancy and persistent trophoblastic disease by flow cytometry. *J Clin Pathol.* 1987; *40*(60):615–620.
2. Feltmate CM, Genest DR, Goldstein DP *et al*. Advance as in the understanding of placental site trophoblastic tumor. *J Reprod Med.* 2002; *47*:337–341.
3. Papadopolous AJ, Foskett M, Seckl MJ *et al*. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002; *47*(6):460–464.
4. Soper JT. Gestational trophoblastic neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1990; *2*(1):92–97.

PARTO PRÉ-TERMO

❑ Definição

O parto pré-termo é definido como idade gestacional de < 37 semanas a partir da data da última menstruação; entretanto, o nascimento antes de 38 semanas também apresenta um aumento das taxas de morbidade e mortalidade. A prematuridade também pode ser definida como recém-nascidos de baixo peso (< 2.500 g), de muito baixo peso (< 1.500 g) e de peso extremamente baixo (< 1.000 g). O nascimento pré-termo pode ser devido a infecção, descolamento de placenta ou hemorragia, distensão uterina patológica ou estresse na mãe ou no feto. É mais provável que ocorra em mulheres com menos de 20 anos de idade ou com mais de 35 anos. As pacientes apresentam contrações uterinas e secreção vaginal (com muco ou sanguinolenta). O diagnóstico é estabelecido com base no exame físico, com dilatação ou deformação cervical, contrações regulares, sangramento e ruptura das membranas amnióticas.

❑ Achados laboratoriais

- A *fibronectina fetal* nas secreções cervicais > 50 ng/ml (imunoensaio) ou o teste rápido identificam mulheres que apresentam parto antes do termo, com S/S = 60 a 93%/52 a 85%, VPP = 25%. Nas pacientes de alto risco, S/S = 70/75%. Um VPN = 96% descarta a ocorrência de trabalho de parto nos 7 dias seguintes.[1,2] É detectada normalmente no início da gravidez e nas duas semanas anteriores ao início do trabalho de parto a termo, porém normalmente não é encontrada no líquido cervicovaginal depois da 20ª semana. Está também presente no LA, de modo que a realização do teste após a ruptura das membranas amnióticas não é útil. Quando presente entre a 24ª e a 36ª semanas, precede o trabalho de parto/nascimento pré-termo em ≥ 3 semanas

- Os achados laboratoriais devem-se a condições associadas (p. ex., doença da membrana hialina, hemorragia intraventricular).

Referência

1. Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J *et al*. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; *114*:631.
2. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK *et al*. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ.* 2002; *325*:301.

RUPTURA DAS MEMBRANAS AMNIÓTICAS

❑ Definição

O diagnóstico de ruptura das membranas amnióticas é mais estabelecido por meio de observação direta do vazamento do líquido do óstio de colo do útero. Pode ser necessário o diagnóstico laboratorial de líquido da parte posterior do fórnice da vagina como líquido amniótico (LA), e não como urina.

❑ Achados laboratoriais

Os métodos laboratoriais para detecção de LA na vagina são os seguintes:

- O teste da "samambaia" é o exame mais confiável (acurácia de > 96%). O LA seco ao ar em uma lâmina de vidro exibe um padrão característico com formação de arborescências semelhantes a samambaia ao exame microscópico. Os resultados são falso-positivos na presença de muco cervical ou sêmen e falso-negativos quando há sangue, *swab* seco ou tempo de secagem insuficiente. Eles não são afetados pelo mecônio ou pelo pH
- O pH do líquido amniótico é de 7,0 a 7,3, enquanto o pH normal da vagina é de 3,8 a 4,2. O teste do papel com nitrazina passa do azul para o amarelo se o pH for > 6,5, com acurácia de aproximadamente 93%.[1] Os resultados são falso-positivos na presença de sangue, sêmen, urina alcalina, tricomoníase e vaginose bacteriana. Um teste de tira reagente com pH ≥ 7 e proteína ≥ 100 mg/dl indica a presença de LA
- Ensaio da proteína alfa microglobulina-1 placentária como teste à beira do leito, que utiliza imunocromatografia para detectar traços de alfamicroglobulina-1 placentária no líquido vaginal.[2] Em comparação com o teste da "samambaia" ou o teste do papel com nitrazina, o custo desse exame é significativamente mais alto, e seu uso deve ser limitado aos casos em que o diagnóstico permanece incerto após a realização dos testes anteriores
- A determinação da AFP nas secreções vaginais não é confiável; obtém-se a mesma concentração no LA e no plasma materno no terceiro trimestre.

Referência

1. Abe T. The detection of rupture of fetal membranes with the nitrazine indicator. *Am J Obstet Gynecol.* 1940; *39*:400.
2. Abdelazim IA, Makhlouf HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure(®) test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gyn*ecol Obstet. 2012; *285*:985.

TOXEMIA DA GRAVIDEZ (PRÉ-ECLÂMPSIA/ECLÂMPSIA)

❑ Definição

A pré-eclâmpsia caracteriza-se por hipertensão arterial, proteinúria e edema (da face, das mãos e das pernas) após a 20ª semana de gestação. Trata-se de um distúrbio multissistêmico que, quando grave, apresenta sinais de lesão de órgãos-alvo. A eclâmpsia refere-se ao início recente de convulsões em uma paciente com pré-eclâmpsia. A incidência de pré-eclâmpsia é ≤ 7,5% das gestações no mundo inteiro.[1] A etiologia não é conhecida e,

provavelmente, envolve fatores maternos e fetais/placentários. Há vasculatura anormal da placenta no início da gravidez, que pode resultar em perfusão insatisfatória, hipoxia e isquemia. Isso pode levar à produção de fatores antiangiogênicos circulantes, que provocam disfunção endotelial materna, resultando em hipertensão arterial e proteinúria.[2]

❑ Achados laboratoriais

O *diagnóstico de pré-eclâmpsia leve* é estabelecido em uma mulher previamente normotensa com início recente de hipertensão arterial e proteinúria após a 20ª semana de gestação (PA ≥ 140/90 e proteinúria ≥ 0,3 g em 24 h ou razão de proteína: creatinina de ≥ 0,3 mg/mg). A urina deve ser coletada por cateter caso tenha ocorrido ruptura das membranas amnióticas ou na vigência de vaginite.

- Exames alternativos: > 1+ no exame com fita reagente em duas ocasiões com intervalo > 6 h, porém com intervalo de < 1 semana, *ou* duas amostras iguais ou superiores a 1+ no exame com fita reagente dentro de 6 h, porém com intervalo de < 1 semana, *ou* uma única amostra ≤ 2+ no exame com fita reagente
- O aumento dos níveis séricos de inibina A (com 15 a 20 semanas) e ativina A (aproximadamente 30 semanas) pode indicar pré-eclâmpsia e trabalho de parto prematuro.[3]

O diagnóstico de pré-eclâmpsia grave é estabelecido quando a gestante apresenta pressão arterial > 160/110 mmHg em duas ocasiões com intervalo de pelo menos 6 h, proteinúria de > 5 g/dia e anormalidades visuais ou mentais persistentes.

Testes adicionais:

- Proteinúria > 3+ na fita reagente em duas ocasiões com intervalo de > 6 h, ou proteinúria significativa de início recente igual ou superior a 3,0 a 5,0 g/24 h ou > 3+ no exame com fita reagente em duas ocasiões
- Oligúria – débito urinário ≤ 500 ml/24 h
- Níveis anormais de AST ou ALT associados a dor persistente no quadrante superior direito do abdome ou na região epigástrica
- O hemograma completo pode revelar uma contagem de plaquetas < 100.000/μl e aumento do HCT
- O esfregaço de sangue pode revelar esquistócitos na vigência de hemólise microangiopática
- O nível sérico de ácido úrico está aumentado em praticamente todos os casos de pré-eclâmpsia; correlaciona-se com a gravidade da doença
- Nível sérico de creatinina > 1,2 mg/dl. A depuração da creatinina está diminuída, causando aumento da ureia e da creatinina
- A ureia pode estar normal, a não ser que a doença seja grave ou haja lesão renal prévia (o nível de ureia costuma diminuir durante a gravidez normal, devido ao aumento da TFG)
- Urinálise: os eritrócitos e os cilindros hemáticos não são abundantes; existem cilindros hialinos e granulosos
- Histologia: a biopsia dos rins é patognomônica (edema das células glomerulares e endoteliais mesangiais) e também descarta a possibilidade de doença renal primária ou doença vascular hipertensiva.

Referência

1. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J *et al*. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens*. 2008; *21*:521.
2. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011; *31*:33.
3. Cukle H, Sehmi I, Jones R. Maternal serum Inhibin A can predict preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; *105*:1101.

*Esta seção teve a contribuição de Michael J. Mitchell, MD.
*Esta seção teve a contribuição de Michael J. Mitchell, MD.
*Redigido por Mary Williamson.
*Esta seção teve a contribuição de Michael J. Mitchell, MD.

CAPÍTULO 6

Distúrbios Hematológicos

Liberto Pechet

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)
Crioemoglobinúria paroxística
Doença hemolítica do recém-nascido
Hemólise mecânica
Síndrome de Evans
Eritrocitose

Distúrbios leucocitários

Leucocitose e leucopenia

Neutropenia
Agranulocitose
Linfocitose
Linfocitopenia
Monocitose
Eosinofilia
Eosinopenia persistente
Basofilia
Reações leucemoides

Leucemias agudas

Leucemia/linfoma linfoblástico de células B
Leucemia mieloide aguda (LMA)
Leucemia/linfoma linfoblástico de células T

Leucemias crônicas

Leucemia mielógena crônica
Leucemia eosinofílica crônica (LEC) e síndrome hipereosinofílica (SHE)
Leucemia linfocítica crônica (LLC)/linfoma de pequenos linfócitos (LPL)
Leucemia prolinfocítica (LPL) dos subtipos de células B e T
Tricoleucemia
Leucemia linfocítica granular de células T
Leucemia neutrofílica crônica

Doenças de múltiplas linhagens

Neoplasias mieloproliferativas
Leucemia mielógena crônica (LMC)
Policitemia vera (PV)
Trombocitemia essencial
Mielofibrose primária
Síndrome mielodisplásica
Leucemia mielomonocítica crônica
Esplenomegalia

Linfomas

Linfomas não Hodgkin
Linfoma de Burkitt (LB)
Linfomas cutâneos de células T | Micose fungoide (MF) e síndrome de Sézary (SS)
Linfoma difuso de células B grandes
Linfoma folicular (LF)
Linfoma de células do manto (LCM)
Linfoma de zona marginal
Distúrbio linfoproliferativo pós-transplante
Linfoma linfoplasmocitário (LLP)/macroglobulinemia de Waldenström (MW)
Linfoma de Hodgkin (LH)

Gamopatias monoclonais

Mieloma plasmocitário (MP)
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI)
Leucemia plasmocitária
Doenças de depósito de cadeias leves e pesadas monoclonais
Plasmocitoma
Amiloidose relacionada com cadeia leve de imunoglobulina (ACLI)
Crioglobulinemia
Criofibrinogenemia

Distúrbios da hemostasia e trombose

Distúrbios das plaquetas | Trombocitopenias

Púrpura trombocitopênica imune (PTI)

Trombocitopenia imune fármaco-induzida

Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)

Trombocitopenia neonatal

Pseudotrombocitopenia (espúria)

Distúrbios da função plaquetária | Hereditários e adquiridos

Trombocitopatias hereditárias

Trombocitopatias adquiridas

Distúrbios decorrentes de déficits dos fatores da coagulação | Defeitos congênitos da coagulação

Hemofilia

Doença de von Willebrand (DvW)

Déficit de fator XII (F XII)

Déficit de fator XI (F XI)

Déficit de fator XIII (F XIII)

Distúrbios hemorrágicos adquiridos de etiologia multifatorial

Coagulação intravascular disseminada

Telangiectasia hemorrágica hereditária (THH)

Falência hemostática na cirurgia cardiopulmonar a céu aberto

Coagulopatia da doença hepática

Anticoagulantes, circulantes

Distúrbios trombóticos

Trombofilia

Síndrome do anticorpo antifosfolipídio

Púrpura trombocitopênica trombótica/Síndrome hemolítico-urêmica (PTT/SHU)

Outras condições

Distúrbios por sobrecarga de ferro e Hemocromatose hereditária (HH)

Este capítulo trata das doenças hematológicas, incluindo a patologia dos elementos figurados do sangue (eritrócitos, leucócitos e plaquetas), as discrasias plasmocitárias monoclonais, as doenças hemorrágicas e trombóticas e, por fim, os distúrbios metabólicos que têm um impacto importante nos parâmetros hematológicos.



DISTÚRBIOS ERITROCITÁRIOS

ANEMIAS

❑ Definição

A anemia consiste em redução da hemoglobina, com consequente diminuição do aporte de oxigênio aos tecidos periféricos. Os valores de referência normais para a hemoglobina (Hb) são estabelecidos por meio de estudos de populações, porém a faixa deve ser ajustada para os diferentes grupos etários, sobretudo para crianças, e os níveis são mais baixos em mulheres e afrodescendentes. Existe alguma controvérsia quanto ao fato de as pessoas de idade mais avançada apresentarem níveis *fisiologicamente* mais baixos de Hb. Mais provavelmente, os valores mais baixos indicam alguma patologia subjacente. Os valores da Hb são mais acurados do que os valores do hematócrito (Ht), visto que a Hb é medida diretamente por analisadores automáticos, enquanto o Ht é um valor calculado.

❑ Diagnóstico

- Existem muitas maneiras de classificar as anemias, porém o diagnóstico diferencial da anemia pode ser estreitado pelo uso do tamanho dos eritrócitos, indicado pelo volume corpuscular médio (VCM) e pela contagem de reticulócitos. Ver a Figura 6.1.
- Além disso, o conhecimento do mecanismo envolvido e da etiologia complementa o diagnóstico diferencial
- O início da anemia tem grande impacto nos sintomas e no diagnóstico.

Início

- Agudo
  - Sangramento
  - Hemólise
  - Doença aguda da medula óssea (p. ex., leucemias)
- Crônico
  - Deficiências: ferro (mais comum), ácido fólico, vitamina B_{12}, nutricional
  - Congênito (hemoglobinopatias, esferocitose hereditária)
  - Neoplasia, sobretudo neoplasias malignas metastáticas ou hematológicas
  - Doença renal
  - Distúrbios inflamatórios crônicos
  - Muitas outras condições

Macrocítica (VCM > 101 fℓ)

Contagem ELEVADA de reticulócitos

Pesquisa de hemólise

Contagem BAIXA de reticulócitos

Relacionada com quimioterapia?

Se a resposta for não

Níveis séricos de vitamina B_{12}, folato

Níveis normais de vitamina B_{12}, folato

Pesquisa de síndrome mielodisplásica, doença hepática

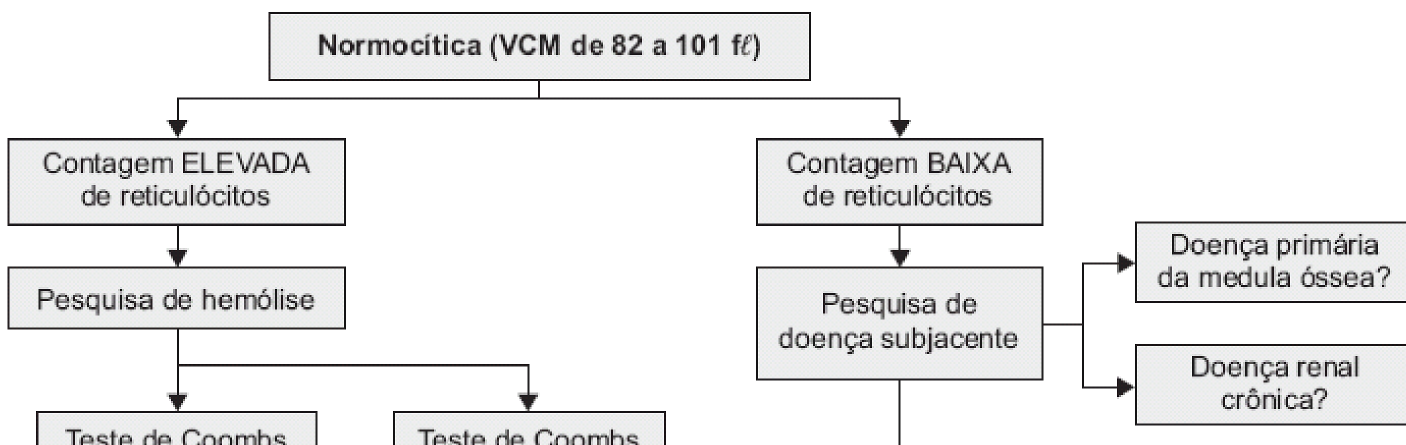
Baixos níveis de vitamina B_{12}

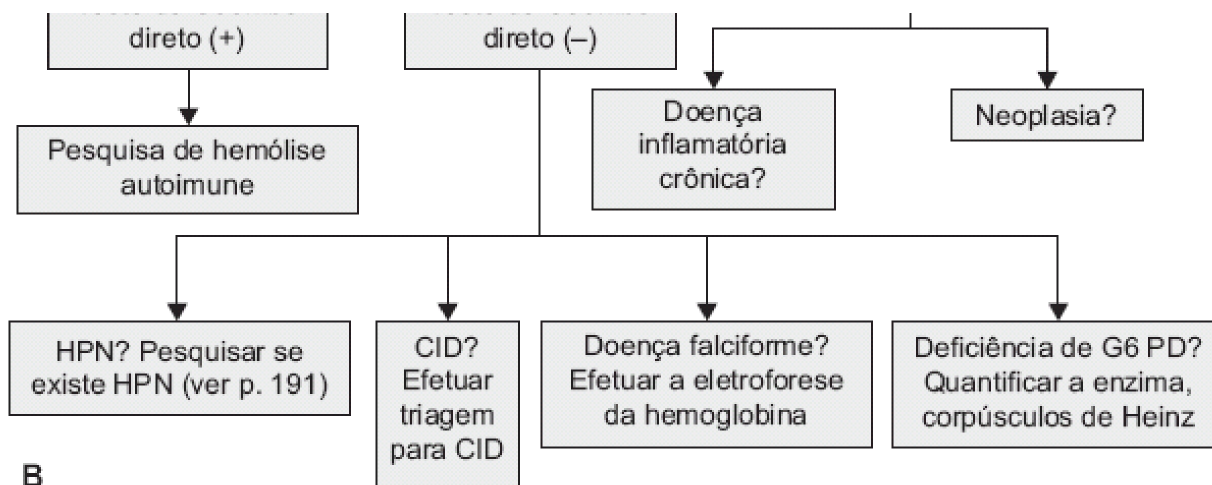
Pesquisa de má absorção, anemia perniciosa

Baixos níveis de folato

Pesquisa de deficiência de folato

A





Microcítica (VCM < 82 fℓ)

Pesquisa de sangue oculto nas fezes (guáiaco) 3 amostras

Positivo ou alto índice de suspeita

Negativo

Ferritina sérica

Investigação GI

Baixa

Normal ou elevada

Ginecologia?

Anemia ferropriva

Níveis séricos de ferro, CTLF

Pesquisa de anemia de doença crônica

Baixos níveis de ferro, CTLF elevada

Pesquisa da etiologia: sangramento, desnutrição?

Eletroforese da hemoglobina

Ferro normal ou elevado, CTLF normal

Baixo nível de ferro, CTLF baixa

C

Figura 6.1 Investigação diagnóstica das anemias com base no volume corpuscular médio (VCM). HPN, hemoglobinúria paroxística noturna; CID, coagulação vascular disseminada; CTLF, capacidade total de ligação ao ferro.

❑ Quando suspeitar?

- Crianças

- Criança pequena com retardo do crescimento e que não se mostra tão ativa quanto o esperado para a idade
- A anemia detectada com 3 a 6 meses de idade sugere um distúrbio congênito na síntese ou na estrutura da Hb

- Adultos
  - Sinais e sintomas inespecíficos, como fraqueza, tontura, perda progressiva de energia, palidez e dispneia na ausência de doença cardíaca ou pulmonar grave (pode ocorrer desenvolvimento de ICC franca em consequência de anemia grave)
  - Sangramento GI ou vaginal prolongado
  - História familiar de anemia
  - Icterícia ou urina de coloração vermelha.

❑ Achados laboratoriais

- A investigação laboratorial inicial deve contemplar um hemograma completo, com contagem de reticulócitos e exame do esfregaço de sangue periférico. A contagem de reticulócitos indica a resposta da medula óssea à anemia
- Uma vez confirmada a suspeita de anemia pelo achado de redução da Hb (a contagem de eritrócitos pode estar normal ou até mesmo mais alta em determinadas condições, como traço de talassemia), é preciso determinar o tipo de anemia por meio de investigações laboratoriais subsequentes, com base, em sua maioria, no VCM, e subdivididas pela fisiopatologia
- O RDW (índice de anisocitose ou amplitude de distribuição dos eritrócitos) fornece uma medida útil da variação de tamanho dos eritrócitos, indicando a existência de anisocitose quando elevado
- Uma vez identificada a anemia, as investigações subsequentes dependem do tipo de anemia suspeitada com base nos índices eritrocitários e na contagem de reticulócitos (ver Figura 6.1). Exames laboratoriais mais complexos ou a realização de biopsia da medula óssea podem estar indicados para averiguar a etiologia precisa
- Vários tipos de anemias são descritos subsequentemente:
  - Microcítica
  - Macrocítica
  - Normocítica
  - Aplásica
  - Hemoglobinopatias
  - Anemias hemolíticas
  - Anemia falciforme
  - Doenças das HbC, HbD, HbE
  - Talassemias.

Leitura sugerida

Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006; 107:1747–1750.

Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78:1274–1280.

ANEMIAS MACROCÍTICAS

❑ Definição

Anemias em que os eritrócitos consistem em macrócitos ovais, com VCM maior do que o normal (> 101 fℓ).

❑ Quando suspeitar?

Paciente com anemia macrocítica, neutrófilos hipersegmentados no esfregaço no sangue periférico e sintomas de má absorção, dieta deficiente, hemólise crônica sem suplementação de folato, quimioterapia ou hipotireoidismo. Observa-se a ocorrência de déficit de folato no alcoolismo; nos países do terceiro mundo, esse déficit pode estar associado a síndromes semelhantes ao espru. A incidência do déficit de vitamina B_{12} (cobalamina) aumenta com a idade e deve ser pesquisada, mesmo na ausência de anemia no indivíduo idoso com déficits neurológicos. Com frequência, os déficits de cobalamina e de ácido fólico coexistem. Outras causas de anemia macrocítica são cirrose hepática, síndrome mielodisplásica (SMD), terapia com azidotimidina (AZT) para a AIDS, síndrome de Down e recém-nascidos normais.

❑ Achados laboratoriais

A investigação laboratorial das anemias macrocíticas precisa diferenciar as anemias macrocíticas sem megaloblastose das anemias megaloblásticas verdadeiras, que resultam de déficit de vitamina B_{12} e/ou de folato. A anemia megaloblástica é uma definição morfológica, com base no exame da medula óssea. O déficit de vitamina B_{12} pode resultar de anemia perniciosa (AP) (ausência de fator intrínseco) ou pode ter outras etiologias.

- Hemograma completo:
  - Anemia com macrócitos ovais, poiquilocitose e anisocitose, pequenos dacriócitos
  - RDW elevado
  - Trombocitopenia e leucopenia nos casos graves
  - Células polimorfonucleares hipersegmentadas e metamielócitos gigantes nas anemias megaloblásticas
  - Contagem de reticulócitos: inadequada para o grau de anemia
- São obtidos os níveis séricos ou eritrocitários de folato e os níveis séricos de cobalamina se outra etiologia não for evidente. Os metabólitos específicos – o ácido metilmalônico e a homocisteína – acumulam-se nesses déficits; constituem exames adicionais que podem ser úteis para discriminar entre as deficiências de cobalamina e de folato e outras etiologias das anemias macrocíticas. Tais exames, bem como a determinação do nível eritrocitário de folato, são mais dispendiosos e devem ser reservados para pacientes com níveis limítrofes de folato ou de cobalamina, porém com forte suspeita de um desses déficits
- O nível sérico de cobalamina, quando < 200 pg/mℓ é compatível com déficit de vitamina B_{12}
- O nível sérico de folato, quando for < 2 ng/mℓ, é compatível com déficit de folato
- Os níveis séricos ou urinários de ácido metilmalônico, quando elevados, confirmam o déficit de vitamina B_{12}. Podem estar normais no déficit de folato
- A homocisteína (total), quando elevada, é compatível com déficit de cobalamina ou de folato. Se estiver normal, ambas as deficiências podem ser descartadas
- A identificação do déficit de cobalamina não confirma o diagnóstico de AP, uma doença autoimune caracterizada por déficit de fator intrínseco (FI) e ausência de secreção gástrica de HCl. Tradicionalmente, a AP era diagnosticada pela absorção de cobalamina marcada com radioisótopo e administrada por via oral, constituindo o teste de Schilling (que não está mais disponível nos EUA). Na sua ausência, os exames anteriormente mencionados mostram-se úteis, porém não são específicos para a AP. Cinquenta a setenta por cento dos pacientes com AP apresentam anticorpos séricos anti-FI positivos, o que indica a presença de AP (especificidade de 100%). Os pacientes negativos para anticorpos anti-FI não podem ser diferenciados dos casos de má absorção de cobalamina sem AP, porém irão responder à administração oral de vitamina B_{12} na ausência de AP. Os anticorpos antiparietais são menos sensíveis ou específicos. Recentemente, a infecção crônica por *Helicobacter pylori* foi implicada na etiologia da AP e na ausência de FI
  - O aspirado de medula óssea (indicado em casos muito específicos) pode revelar acentuada hiperplasia dos eritrócitos e maturação megaloblástica tanto nos pacientes com déficit de vitamina B_{12} quanto naqueles com déficit de folato. Nos demais aspectos, pode revelar outras etiologias para a macrocitose, como síndrome mielodisplástica (SMD)

- Os níveis séricos de LDH e de bilirrubina indireta estão elevados no déficit tanto de folato quanto de vitamina B_{12}.

❑ Limitações

- Quando existe déficit de ferro coexistente, o VCM pode não estar elevado, mesmo nos casos de déficit franco de folato ou de cobalamina
- Observa-se a ocorrência de baixos níveis de cobalamina durante a gravidez
- Uma dieta hospitalar pode normalizar o nível sérico de folato (mas não o nível eritrocitário)
- O ácido metilmalônico aumenta na insuficiência renal.

ANEMIAS MICROCÍTICAS

❑ Definição

São anemias caracterizadas por baixo VCM (< 82 fℓ) e hipocromia. A mais comum é a anemia ferropriva, que deve ser diferenciada das talassemias e, em certas ocasiões, da anemia de doenças crônicas. Apesar da alta frequência da anemia ferropriva, os pacientes não devem ser tratados automaticamente com ferro sem antes determinar a causa da anemia.

❑ Quando suspeitar?

Deve-se suspeitar de déficit de ferro quando há:

- História de sangramento GI, vaginal ou urinário maciço repetido
- Microcitose, hipocromia
- Dieta insatisfatória.

❑ Achados laboratoriais

- Exames de primeira linha para investigação: o nível sérico de ferritina tem uma especificidade de 98%, porém uma sensibilidade de apenas 25% para um limiar de 12 μg/ℓ. Como a ferritina é um reagente de fase aguda, ela pode estar normal ou até mesmo elevada, apesar do déficit de ferro, quando o paciente apresenta problemas clínicos graves, como condições inflamatórias crônicas e doença hepática ativa. Em consequência, um valor normal de ferritina não descarta a possibilidade de déficit de ferro. Os valores muito baixos são definitivamente diagnósticos, a deficiência de ferro é confirmada e não há necessidade de se obter os níveis séricos de ferro e a capacidade total de ligação do ferro (CTLF). A investigação da etiologia (anamnese, exame de fezes para sangue oculto, investigação GI, exames pélvico e retal) é obrigatória
- Se o nível sérico de ferritina for normal ou limítrofe, as dosagens do ferro sérico e da transferrina (habitualmente expressa como CTLF) constituem os próximos exames a serem solicitados
- Se o nível sérico de ferro estiver muito baixo, e a CTLF estiver elevada (com razão entre ferro sérico e CTLF de < 16%), o diagnóstico é confirmado
- Níveis séricos de ferro e CTLF normais: a possibilidade de déficit de ferro é descartada na maioria dos casos
- Baixos níveis séricos de ferro e baixo valor da CTLF: trata-se, mais provavelmente, de anemia de doença crônica; é preciso efetuar uma investigação da etiologia subjacente
- Nível sérico elevado de ferro, CTLF normal: o diagnóstico mais provável é de talassemia
- Dois exames de sangue adicionais: o receptor de transferrina solúvel e o conteúdo de Hb dos reticulócitos são opcionais. Quando utilizados em associação à ferritina, esses exames melhoram ainda mais a capacidade de estabelecer um diagnóstico acurado de déficit de ferro. Não são amplamente utilizados
- Como último recurso, se houver ainda qualquer dúvida quanto ao diagnóstico: aspirado/biopsia de medula óssea para coloração por azul da Prússia. Se for negativa, significa definitivamente déficit de ferro.

ANEMIAS NORMOCÍTICAS

❑ Definição

Anemias com VCM normal.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes com anemias secundárias a uma doença não hematológica subjacente (também conhecidas como "anemias de doenças crônicas" [ADC]). O termo "anemia de inflamação crônica" também pode ser utilizado, porém não abrange todas as situações (ver adiante). As condições mais comuns que levam à ADC são as seguintes:

- A anemia de inflamação crônica (infecções, doenças reumatológicas) é o protótipo das anemias normocíticas; em certas ocasiões, os eritrócitos podem ser microcíticos limítrofes
- A etiologia da anemia da insuficiência renal crônica consiste, em parte, na produção reduzida de eritropoetina; outros fatores são a redução do tempo de sobrevida dos eritrócitos e a ocorrência frequente de sangramento
- A anemia em pacientes com câncer constitui um achado multifatorial comum. A anemia hemolítica microangiopática e a anemia mielotísica podem constituir uma outra característica decorrente de carcinoma disseminado
- As anemias aplásicas (AA) podem ser congênitas ou adquiridas. Na AA, ocorre falência da hematopoese. Todas as linhagens de células sanguíneas estão diminuídas (pancitopenia), com a possível exceção dos linfócitos. A anemia eritrocitária pura é uma variante da AA, em que a maior parte ou apenas a linhagem de eritrócitos é afetada.

❑ Achados laboratoriais

- Hemograma completo: anemia moderada, VCM normal ou discretamente diminuído em condições inflamatórias; morfologia normal dos eritrócitos, com variação apenas discreta do RDW. Na anemia da insuficiência renal crônica, podem ser observadas hemácias espiculadas no esfregaço de sangue periférico
- Resposta inadequada dos reticulócitos
- Nível sérico aumentado de ferritina; redução do ferro sérico e da CTLF
- O nível sérico de eritropoetina é inadequado para o nível de anemia, sobretudo na insuficiência renal.

ANEMIA APLÁSICA (AA)

❑ Definição

Embora o termo faça referência apenas à anemia, a AA caracteriza-se por pancitopenia no sangue periférico. Trata-se do paradigma da insuficiência da medula óssea. O diagnóstico de AA é de exclusão. Ocorre hipocelularidade variável da medula óssea, devido à diminuição ou à ausência dos precursores hematopoéticos, em consequência de lesão da célula-tronco pluripotente. A ausência de neoplasia mieloproliferativa ou de SMD é um pré-requisito para o diagnóstico.

❑ Etiologia

- A AA pode ser adquirida ou congênita (anemia de Fanconi; ver adiante). Mais de 50% dos casos adquiridos são idiopáticos, mais provavelmente devido a um mecanismo autoimune que destrói ou suprime as células-tronco hematopoéticas por meio dos linfócitos T citotóxicos e das citocinas que eles produzem
- Outros casos podem resultar de fármacos, como quimioterapia, e anticonvulsivantes, entre muitos outros. É essencial obter uma história de exposição a fármacos ou toxinas
    - Distúrbios imunológicos, como doença enxerto-*versus*-hospedeiro (DEVH)
    - Timomas
    - Exposição à irradiação ionizante

- Infecções virais: EBV e o suposto agente da hepatite soronegativa
- Desnutrição grave: *kwashiorkor*, anorexia nervosa
- A leucemia pode constituir a doença subjacente em 1 a 5% dos pacientes que apresentam AA
- Ocorre hemoglobinúria paroxística noturna (HPN, ver p. 191) em 5 a 10% dos pacientes com AA; em contrapartida, a AA desenvolve-se em 25% dos pacientes com HPN.

❑ Quando suspeitar?

Indivíduo que apresenta um quadro clínico de sinais/sintomas progressivos de anemia, sangramento da mucosa ou febre, ulcerações da mucosa e infecções bacterianas devido à neutropenia, cujo hemograma completo inicial revela pancitopenia. Deve-se descartar a pancitopenia de outras causas, como quimioterapia (ver adiante). A doença é frequente no leste da Ásia.

❑ Achados laboratoriais

- Eritrócitos: a anemia é normocítica normocrômica. O nível de Hb pode ser de < 7 g/ℓ. O RDW está normal. Com frequência, o VCM está elevado na apresentação
- Os reticulócitos estão sempre diminuídos a ausentes
- Leucócitos: ocorre sempre neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1.500/μℓ), frequentemente acompanhada de monocitose. Não são observados leucócitos anormais. A contagem de linfócitos está normal (linfocitose falsa se for observada a porcentagem de leucócitos, e não sua contagem absoluta)
- A contagem de plaquetas está diminuída, porém sua gravidade varia
- A medula óssea é hipocelular, e verifica-se uma medula "vazia" nos casos graves. Menos de 30% das células residuais consistem em células hematopoéticas. A hematopoese não é megaloblástica. O aspecto da medula óssea na AA herdada ou adquirida é idêntica. Tanto a aspiração quanto a biopsia são necessárias para descartar a possibilidade de SMD, leucemias, doença granulomatosa ou tumores. O exame da medula óssea também deve descartar a síndrome hemofagocítica viral
- *Citogenética:* cariótipo normal
- A fenotipagem por *citometria de fluxo* revela ausência virtual de células-tronco hematopoéticas CD34 no sangue e na medula óssea. Verifica-se uma sobreposição da AA e HPN em, aproximadamente, 40 a 50% dos casos
- Os níveis séricos de ferro estão normais.

Leitura sugerida

Sheinberg P, Young N. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012; 120:1185–1196.

PANCITOPENIA

❑ Definição

A pancitopenia é um distúrbio em que as três linhagens sanguíneas – eritrócitos, leucócitos e plaquetas – estão reduzidas. Não se trata de uma entidade patológica, porém uma tríade de achados, que podem resultar de vários processos patológicos, a maioria envolvendo a medula óssea. Em determinadas ocasiões, apenas duas das três linhagens de células sanguíneas podem estar inicialmente diminuídas, constituindo a denominada *bicitopenia*. Por fim, todas as três linhagens são acometidas.

❑ Etiologia

A pancitopenia pode resultar de anomalia congênita, neoplasia ou autoimunidade, ou ser iatrogênica (Figura 6.1). Os seguintes mecanismos podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de pancitopenia:

- Produção diminuída de células hematopoéticas pela medula óssea, o que resulta em medula hipocelular
- Hematopoese ineficaz com medula celular (ou até mesmo hipercelular)

- Infiltração da medula óssea por elementos exógenos
- Condições sistêmicas.

A realização de *aspiração e biopsia da medula óssea* é obrigatória na maioria dos casos cuja etiologia não está bem definida. Às vezes, pode ser difícil decidir o grau de celularidade da medula óssea, devido à quantificação imprecisa da celularidade ou do erro de amostra em consequência da distribuição desigual do tecido medular. Em alguns casos, é necessário obter biopsias de vários locais. Além disso, a medula óssea hipocelular em consequência de anemia aplásica pode evoluir com o passar do tempo, transformando-se em medula hipercelular. Por exemplo, isso ocorre quando há desenvolvimento de leucemia aguda ou de HPN.

Uma *anamnese completa e a realização de um exame físico* também têm atuação relevante no estabelecimento da etiologia da pancitopenia, levando à obtenção de indícios importantes, como história de qualquer exposição a substâncias ou toxinas ou esplenomegalia, e orientando o médico quanto à possível etiologia.

- *Quando suspeitar de pancitopenia:*
- Achado de diminuição persistente das três linhagens hematopoéticas no hemograma completo de rotina
- Sinais/sintomas clínicos sugestivos de anemia, sangramento ou febre prolongada
- Infecções repetidas.

Exames recomendados:

- Hemograma completo com contagem diferencial
- Bioquímica, imunologia ou investigação de infecções, conforme o sugerido pelas manifestações sistêmicas
- Citometria de fluxo para descartar a possibilidade de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) ou neoplasias malignas hematológicas
- Aspiração de biopsia de medula óssea (ver anteriormente)
- A citogenética e a análise FISH podem estabelecer o diagnóstico preciso nas síndromes mielodisplásicas ou em outras neoplasias malignas hematológicas. As novas tecnologias de determinação do genoma inteiro, como a cariotipagem baseada na análise de polimorfismo de nucleotídio único (SNP), podem proporcionar uma tecnologia diagnóstica adicional
- Histoquímica para os distúrbios congênitos infiltrativos.

Leitura sugerida

Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uyremic syndrome: what it is, how is it diagnosed, and how is it treated. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:617–625.

Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2012; 120:1185–1196.

APLASIA ERITROCITÁRIA PURA (AEP)

❑ Definição

Condição crônica de anemia profunda, caracterizada por redução acentuada ou ausência de reticulócitos e por precursores eritroides ausentes na medula óssea. (A aplasia eritrocitária pura congênita é descrita adiante, na anemia de Diamond-Blackfan.) Outras linhagens celulares estão normais. Os casos são mediados, em sua maioria, por autoanticorpos IgG. A AEP pode estar associada a determinados fármacos, timomas, síndromes vasculares do colágeno ou LLC, ou ocorrer após infecção pelo parvovírus B19. Além disso, pode constituir parte da síndrome mielodisplásica $5q^-$. A AEP também pode ocorrer após a administração de eritropoetina recombinante, devido ao desenvolvimento de anticorpos contra a eritro-poetina.

❑ Achados laboratoriais

- Hemograma completo: redução pronunciada dos eritrócitos, que, entretanto, apresentam aspecto normal; contagens normais de leucócitos e plaquetas
- Os reticulócitos estão acentuadamente diminuídos ou ausentes

- A medula óssea é normocelular, porém os precursores eritroides estão ausentes (podem ser observados normoblastos gigantes se a etiologia consistir em infecção por parvovírus). Os precursores dos leucócitos e os megacariócitos (exceto na síndrome $5q^-$) são normais
  - ▼ Os níveis séricos de ferro e a saturação da transferrina estão aumentados.

ANEMIA DE FANCONI

❑ Definição

Trata-se da AA hereditária mais comum. Há síndrome autossômica recessiva na infância, associada a anomalias congênitas de baixa estatura, polegares rudimentares, hipoplasia do rádio, anormalidades renais e manchas cutâneas. Observa-se uma incidência aumentada de síndrome mielodisplásica, leucemia mielógena aguda e carcinomas espinocelulares. O diagnóstico costuma ser estabelecido entre 6 e 9 anos de idade. Todavia, em raros casos, pode ser estabelecido apenas na idade adulta.

❑ Achados laboratoriais

Os achados hematológicos evoluem ao longo de meses ou anos: anemia macrocítica, leucopenia devido à neutropenia e trombocitopenia leve a moderada.

- *Citogenética*: número normal de cromossomos, porém com instabilidade estrutural, o que resulta em quebras, lacunas, constrições e rearranjos. O diagnóstico é estabelecido pela quebra cromossômica aumentada em linfócitos cultivados na presença de agentes de ligação cruzada do DNA
- *Genética:* vários genes parecem ser responsáveis pela anemia de Fanconi. Os genes estão dispersos por todo o genoma
- O nível de Hb fetal está aumentado (> 28%)
- Antígeno i pode ser encontrado
  - ▼ Os níveis séricos de alfaproteína estão frequentemente elevados.

ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN (ADB)

❑ Definição

A ADB é uma aplasia eritrocitária pura congênita. Em geral, é esporádica, mas pode ser herdada como caráter autossômico dominante. O início é observado antes de 12 meses de idade. A ADB está associada a anomalias congênitas dos rins, olhos, esqueleto e coração. Foram observadas remissões espontâneas em 20 a 30% dos casos depois de meses ou anos.

❑ Achados laboratoriais

- Eritrócitos: anemia macrocítica grave, que é refratária aos tratamentos convencionais
- Contagem de reticulócitos < 1%
- A contagem de leucócitos, a contagem diferencial e a contagem de plaquetas estão normais
- A medula óssea apresenta-se normocelular, porém exibe uma acentuada diminuição dos precursores eritroides. Todas as outras linhagens celulares estão normais
- O nível de Hb fetal está aumentado
- A adenosina desaminase está aumentada nos eritrócitos
- O nível sérico de ferro e todos os outros parâmetros hematológicos estão normais
- A eritropoetina sérica está elevada.



HEMOGLOBINOPATIAS

As hemoglobinopatias constituem os distúrbios herdados mais comuns nos seres humanos, em consequência

da pressão seletiva da malária por *plasmodium falciparum* endêmica. As hemoglobinas humanas (Hb) são proteínas que contêm um heme e dois pares de genes de globina. A Hb normal do adulto é composta de duas cadeias alfa e duas cadeias beta, que juntas contribuem com 97% da Hb total nos eritrócitos. As globinas restantes são compostas de Hb A2 (aproximadamente 2,5%) e Hb fetal (HbF), habitualmente de 0,8 a 2%. Já foram descritas mais de 1.000 mutações envolvendo os genes das globinas; essas mutações resultam de substituição de aminoácidos ou de anormalidades na síntese. A maioria dessas variantes não provoca problemas clínicos nem hematológicos. Diversas variantes, como a doença falciforme e as betatalassemias (descritas adiante), são protetoras e assintomáticas no indivíduo heterozigoto; todavia, resultam em grave morbidade no homozigoto. A triagem inicial e o diagnóstico definitivo das variantes de Hb são descritos no Capítulo 16. A Tabela 6.1 descreve as hemoglobinopatias mais comuns encontradas na América do Norte: as síndromes falciformes, a doença da HbC e as betatalassemia e alfatalassemia. A análise genética pode ser necessária para variantes raras ou desconhecidas. Na América do Norte, essa análise é realizada em poucos laboratórios especializados.

ANEMIA FALCIFORME

❑ Definição

O termo doença falciforme (DF) descreve todas as condições associadas ao afoiçamento dos eritrócitos. A DF abrange um grupo de condições com herança autossômica da cadeia beta da Hb anormal, devido a uma substituição do ácido glutâmico por valina na cadeia de betaglobina. Essa substituição resulta em polimerização da desoxi-HbS pouco solúvel, o que resulta em acentuada diminuição da desformalidade dos eritrócitos e deformação irreversível dos eritrócitos que se tornam falciformes. Essas células são removidas pelo baço (antes da ocorrência de autoesplenectomia) e pelos macrófagos. A DF é encontrada, principalmente, em populações de ascendência africana ou árabe, bem como em alguns grupos indianos.

- A anemia falciforme (AF) refere-se ao estado homozigoto, em que a maioria da Hb consiste em HbS. Isso resulta em precipitação e polimerização da Hb, produzindo cristais rígidos que deformam os eritrócitos (afoiçamento), com consequente ocorrência de oclusão microvascular e hemólise
- O traço falciforme (TF) refere-se à forma heterozigota, em que o hemograma completo está normal. Embora seja geralmente assintomático, o diagnóstico é importante para aconselhamento genético
- As síndromes (doenças) falciformes representam combinações do trato falciforme com outras hemoglobinopatias, mais comumente betatalassemia ou HbC.

❑ Quando suspeitar?

- Deve-se suspeitar de AF em uma criança com história familiar de doença falciforme, retardo do crescimento, anemia hemolítica progressiva e crises vasoclusivas (episódios dolorosos repetidos que levam à lesão orgânica)
- As manifestações clínicas, que não são observadas por ocasião do nascimento, tornam-se aparentes depois de 3 a 6 meses de vida, conforme a concentração de HbF declina, enquanto aumenta a HbS. Até os 2 anos de idade, 61% das crianças já tiveram episódios vasoclusivos dolorosos
- As *crises aplásicas* consistem em episódios autolimitados de aplasia eritroide, de 5 a 10 dias de duração. São causadas por infecções (mais comumente pelo parvovírus B19) e podem exigir transfusões de emergência
- Cálculos biliares de bilirrubina são encontrados em 30% dos pacientes com 18 anos de idade e em 70% aos 30 anos

Tabela 6.1 Hemoglobinopatias.

Condição	HbA (%)	HbA2 (%)	HbF (%)	HbS (%)	HbC (%)	Outra (%)
Normal	≥ 94	2 a 3,5	0,5 a 1	0	0	

Traço falciforme	50 a 70	2 a 4,5	0,5 a 1	30 a 45	0	
Anemia falciforme	0	2 a 4	1 a 25	75 a 95	0	
Traço HbC	50 a 60	Discretamente ↑	0,5 a 1	0	30 a 40	
HbCC (homozigota)	0	< 3,5	Discretamente ↑	0	95	
Doença da HbS/HbC	Traços	0	< 1	50 a 55	45 a 50	
Betatalassemia minor	90 a 95	3,5 a 7	1 a 5	0	0	
Betatalassemia major	β+: traços β–: 0	Discretamente 2 ↑	60 a 95 95 a 98	0	0	
Alfatalassemia com 1 a 2 genes anormais	Varia com o tipo genético	2 a 3,5	0,5 a 1	0	0	
Alfatalassemia: defeito de 3 genes (doença da HbH)	< 60	< 2	< 1 a 1	0	0	HbH: 5 a 40
Alfatalassemia: defeito de 4 genes (hidropisia fetal)	0 ou traços	< 2	0 ou traços	0	0	Hb Bart 70 a 80
HbS-betatalassemia	10 a 30	4 a 6	< 1 a 10	70 a 90	0	
Persistência hereditária da Hb fetal (PHHF)	Heterozigoto: 70 a 85 Homozigoto: 0	1 a 2,1 0	15 a 30 100	0	0	

- Observa-se o desenvolvimento de lesão orgânica quando os pacientes com AF alcançam a adolescência, com comprometimento pulmonar, renal, cardíaco e hepático. Os acidentes vasculares encefálicos também são comuns.

❑ Achados laboratoriais

- Pode-se obter uma "triagem falciforme" para diagnóstico preliminar rápido. Os resultados são positivos na AF, no TF, em algumas hemoglobinopatias *falciformes não S* e na DF combinada com outras hemoglobinopatias
- A análise das variantes de Hb (HPLC ou eletroforese) é usada para identificar diferentes hemoglobinas. Os recém-nascidos apresentam predominantemente HbF, com pouca HbS e ausência de HbA1. Como outras síndromes falciformes podem exibir padrões semelhantes, recomenda-se examinar os pais ou repetir o teste após 1 ano de idade, quando o padrão do adulto de AF já está estabelecido: níveis muito elevados de HbS. A HbF pode estar discretamente elevada (1 a 4%) e sobretudo em pacientes que receberam tratamento bem-sucedido com hidroxiureia, nos quais pode alcançar 15% ou mais, com consequente redução acentuada da morbidade
- O recém-nascido com TF apresenta HbA, HbF e HbS. Os adultos têm > 50% de HbA1 e 35 a 45% de HbS
- Exame pré-natal: pode-se efetuar a análise gênica do DNA fetal nas vilosidades coriônicas (7 a 10 semanas de gestação) ou nos amniócitos (15 a 20 semanas de gestação). O teste do DNA também pode ser útil em recém-nascidos ou crianças nos casos com níveis elevados de HbF se houver suspeita de persistência hereditária da hemoglobina fetal
- Os pacientes com doença da HbSC (ver adiante) apresentam quantidades iguais de HbS e HbC
- Os pacientes com traço falciforme-betatalassemia (+) apresentam HbA1, níveis elevados de HbA2 e HbS
  - Hemograma completo em pacientes com AF
  - Eritrócitos: anemia hemolítica crônica leve a moderada (hematócrito de 15 a 30%, Hb de 5 a 10 g/dℓ), caracterizada por crises aplásicas (episódios súbitos de anemia muito grave potencialmente fatais)

(ver anteriormente)

- ▼ Reticulócitos: 3 a 15% (podem ser responsáveis pelo valor elevado do VCM)
- ▼ Geralmente, o VCM está normal (exceto nas condições assinaladas anteriormente); a CHCM está elevada. Entretanto, podem-se encontrar microcitose e hipocromia se houver alfatalassemia ou betatalassemia coexistente ou déficit de ferro em pacientes não transfundidos
- ▼ Esfregaço de sangue periférico: hemácias falciformes visíveis, policromasia e corpúsculos de Howell-Jolly em crianças de mais idade, o que indica o hipoesplenismo em consequência da autoesplenectomia. Em geral, são encontrados eritrócitos nucleados, pontilhado basofílico e corpúsculos de Pappenheimer
- ▼ A contagem de leucócitos pode estar mais alta do que o normal. Uma leucocitose persistente indica um prognóstico sombrio
- ▼ As plaquetas podem estar elevadas, devido, em parte, à perda da função esplênica
- ▼ O aspirado de medula óssea (não necessário para o diagnóstico) é hiperplásico
- ▼ O nível sérico de eritropoetina pode estar inapropriadamente baixo em alguns pacientes, possivelmente em consequência da doença renal progressiva
- ▼ Os níveis séricos de ferro e ferritina podem estar baixos, e a transferrina está elevada, devido à perda de ferro na urina
- ▼ O nível sérico de folato está baixo, em virtude de sua utilização excessiva, se não for efetuada uma reposição terapêutica
- ▼ Os níveis séricos de LDH estão elevados
- ▼ A bilirrubina sérica costuma estar elevada
- ▼ O nível sérico de haptoglobina está diminuído
- ▼ A aminotransferase sérica está frequentemente elevada
- ▼ A ferritina torna-se muito elevada em pacientes politransfundidos
- ▼ Há hemossiderina e urobilinogênio na urina (achado não necessário para o diagnóstico).

DOENÇA DA HEMOGLOBINA S-HEMOGLOBINA C

❏ Definição

Doença falciforme moderadamente grave, intermediária, do ponto de vista clínico, entre a anemia falciforme e o traço falciforme. Ocorre em um de cada 833 indivíduos de ascendência africana.

❏ Achados laboratoriais

- ■ Eletroforese da Hb: a HbA está ausente; a HbS e a HbC são encontradas em quantidades aproximadamente iguais. HbF $\leq$ 6%
- ■ Hemograma completo
  - ▼ Anemia: normocítica normocrômica, leve a moderada
  - ▼ Esfregaço de sangue periférico: achado de cristais tetragonais intraeritrocitários em 70% dos pacientes. São identificadas hemácias em alvo e hemácias falciformes arredondas/anguladas, em vez de hemácias falciformes típicas
  - ▼ O VCM está baixo ou normal baixo; a CHCM está elevada.

DOENÇA FALCIFORME-ALFATALASSEMIA

A alfatalassemia modifica a gravidade da anemia falciforme. Nos demais aspectos, é, em geral, clinicamente insignificante.

DOENÇA FALCIFORME-BETATALASSEMIA

❑ Definição

Condição de gravidade leve a moderada, encontrada em 1 em cada 1.667 indivíduos de ascendência africana.

❑ Achados laboratoriais

- Eletroforese da Hb: a HbS varia entre 20 e 90%; a HbF situa-se entre 2 e 20%. Se a HbS estiver muito alta, e a síntese de HbA1 estiver suprimida, a doença é grave. Nos casos mais leves, a HbA1 é de 25 a 50%. A HbA2 está aumentada (devido à betatalassemia), porém precisa ser diferenciada da HbC, que exibe um padrão de migração semelhante
- Hemograma completo
  - Eritrócitos: anemia microcítica hipocrômica com VCM diminuído (é preciso descartar a possibilidade de déficit de ferro)
  - Esfregaço de sangue periférico: as hemácias em alvo são proeminentes; outros achados assemelham-se aos da anemia falciforme.

DOENÇA FALCIFORME-HEMOGLOBINA FETAL ALTA PERSISTENTE

❑ Definição

Condição observada em 1 entre 25.000 indivíduos afrodescendentes, mas também frequente em populações árabes. Pode ser simulada em pacientes com anemia falciforme que respondem à terapia com hidroxiureia. O quadro clínico e os achados são intermediários entre os da anemia falciforme e do traço falciforme.

❑ Achados laboratoriais

- Eletroforese da Hb: a HbF corresponde a 20 a 40%; HbA1 e A2 estão ausentes; a HbS é de, aproximadamente, 65%
- Eritrócitos: a HbF está distribuída de maneira desigual entre os eritrócitos.

DOENÇA DA HEMOGLOBINA D-FALCIFORME

❑ Definição

Condição que se assemelha à doença da HbS/HbC; menos grave do que a anemia falciforme. Encontrada em 1 entre 20.000 indivíduos de ascendência africana. Clinicamente, trata-se de uma síndrome leve.

❑ Achados laboratoriais

- Intermediários entre os da anemia falciforme e os do traço falciforme
- A eletroforese da Hb não consegue diferenciar a HbS da HbD em pH alcalino, mas podem ser separadas em pH de 6.2.

Leitura sugerida

Vichinsky EP, Mahoney DH Jr. Diagnosis of sickle cell syndromes. *UpToDate*. In: Basow DS (ed). Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2013.

Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2010; 115:5300–5311.

DOENÇA DA HEMOGLOBINA C

❑ Definição

Hemoglobinopatia prevalente em indivíduos com descendentes na África Ocidental.

Transmissão autossômica

- Traço HbC: encontrado em 2% dos indivíduos afrodescendentes, menos frequentemente em outros grupos; assintomático, sem anemia
- Doença da HbC homozigota: anemia hemolítica leve.

❑ Achados laboratoriais

- Traço HbC: a análise das variantes de Hb revela 50% de HbA1 e 30 a 40% de HbC
- Condição homozigota: não há HbA1, e a HbC constitui a maioria da Hb variante; a HbF está discretamente aumentada. O esfregaço de sangue periférico revela um número variável de hemácias em alvo (≤ 40%), número variável de microesferócitos, ocasionalmente eritrócitos nucleados e alguns cristais tetragonais intraeritrocitários.

HEMOGLOBINA C-BETATALASSEMIA

A HbC-betatalassemia é uma forma de betatalassemia (ver adiante). Os indivíduos afetados são comumente assintomáticos, embora possa ocorrer hemólise moderada. Esses indivíduos apresentam anemia hemolítica microcítica hipocrômica moderada e esplenomegalia. Os eritrócitos podem exibir cristais de HbC.

DOENÇA DA HEMOGLOBINA D

❑ Definição

Hemoglobinopatia hereditária autossômica, prevalente no Sudeste Asiático e em partes da Índia (HbD Punjab). A forma heterozigota é assintomática, sem anemia.

❑ Achados laboratoriais

- A análise das variantes de Hb demonstra a Hb anormal em pH ácido (apresenta a mesma mobilidade da HbS em pH alcalino). Não existem outras anormalidades laboratoriais no indivíduo *heterozigoto*
- Eritrócitos: anemia microcítica hemolítica leve nos indivíduos *homozigotos;* o esfregaço de sangue periférico revela hemácias em alvo e esferócitos.

DOENÇA DA HEMOGLOBINA E

❑ Definição

Trata-se da hemoglobinopatia estrutural mais comum nos EUA depois da HbS e HbC. A hemoglobinopatia é hereditária autossômica, prevalente no Sudeste Asiático (15 a 30% da população no Camboja, Tailândia, partes da China, Burma e Vietnã). Os indivíduos heterozigotos apresentam achados semelhantes aos dos pacientes com traço de betatalassemia (ver adiante). Os homozigotos exibem mais microcitose, porém são assintomáticos.

❑ Achados laboratoriais

- A análise das variantes de Hb revela 95 a 97% de HbE no homozigoto (sendo o restante constituído pela HbF); 30 a 35% nos indivíduos com traço HbE. A mobilidade eletroforética é a mesma da HbA2, porém é observada em concentrações muito mais altas. É separada da HbC e da O na eletroforese em ágar citrato, em pH ácido
- Hemograma completo
  - ▼ Anemia microcítica hemolítica discreta (VCM de 55 a 70 fℓ) ou ausência de anemia no indivíduo homozigoto

- ▼ Pode ocorrer eritrocitose (aproximadamente 5.500/μℓ eritrócitos) tanto no traço quanto no homozigoto
- ▼ O esfregaço de sangue periférico revela 25 a 60% de hemácias em alvo e micrócitos nos indivíduos homozigotos.

HEMOGLOBINA E-BETATALASSEMIA

❑ Definição

Trata-se da talassemia sintomática mais comum no Sudeste Asiático. É uma condição grave que se assemelha à betatalassemia intermediária ou betatalassemia *major* (ver adiante).

❑ Achados laboratoriais

- ■ A anemia hemolítica varia de moderada a grave, tal como as betatalassemias (ver adiante)
- ■ O esfregaço de sangue periférico revela hipocromia e macrocitose intensas e anisopoiquilocitose acentuada com vários eritrócitos em forma de lágrima e eritrócitos em alvo. Podem ser observados eritrócitos nucleados e pontilhado basofílico.

HEMOGLOBINA E-ALFATALASSEMIA

Trata-se de uma anemia hemolítica leve encontrada no Sudeste Asiático. Provoca microcitose. A gravidade depende do número de genes α com deleção (ver alfatalassemia, adiante).



TALASSEMIAS

As talassemias consistem em anemias hemolíticas microcíticas crônicas. Resultam da síntese deficiente das subunidades de beta ou alfa-globina da molécula de HbA. As talassemias são classificadas em betatalassemia ou alfatalassemia, com base na cadeia de hemoglobina afetada. As talassemias estão entre os distúrbios genéticos mais comuns no mundo inteiro. A herança é autossômica recessiva, o que resulta em anormalidades clínicas homozigotas (talassemia *major*) ou sutis (talassemia *minor*). As síndromes de betatalassemia são extremamente heterogêneas. Além do traço de betatalassemia e da betatalassemia major descritos adiante, existem combinações com outras hemoglobinopatias e variantes, conforme já descrito.

BETATALASSEMIA MAJOR

❑ Definição e quando suspeitar

Trata-se de uma condição grave, que resulta da produção deficiente ou ausente das cadeias debetaglobina da Hb. O excesso resultante de cadeias alfa precipita dentro dos eritrócitos, com graves consequências: hemólise grave, alterações esqueléticas, anormalidades hepáticas, formação prematura de cálculos de bilirrubina na vesícula biliar, esplenomegalia, crises aplásicas, comprometimento do crescimento, complicações endócrinas e cardiopulmonares e hemossiderose em consequência das transfusões de hemácias. A expressão clínica do fenótipo grave é extremamente heterogênea. Uma forma mais leve de betatalassemia, a *betatalassemia intermédia,* é observada em pacientes com uma mutação do alelo beta (–), que não produzem cadeias de betaglobina, e com uma mutação beta (+) do segundo alelo. Há produção de uma pequena quantidade de cadeias beta, de modo que esses pacientes são menos gravemente afetados.

- ■ A betatalassemia é mais comum em indivíduos de ancestralidade mediterrânea (as mutações resultam da proteção do indivíduo contra a malária endêmica na Bacia do Mediterrâneo); é também encontrada em indivíduos afrodescendentes e em alguns grupos na Índia
- ■ Os lactentes estão bem ao nascimento, dependendo dos altos níveis de HbF (sem cadeias beta, apenas

globinas alfa e fetal) para a oxigenação dos tecidos. O diagnóstico costuma ser estabelecido com 6 a 12 meses de idade, devido ao aparecimento de sintomas crescentes: palidez, irritabilidade, retardo do crescimento e aumento do abdome devido à hepatoesplenomegalia, seguidos de desenvolvimento anormal do esqueleto, em consequência da expansão da hematopoese extramedular

- A coerança de um traço de alfatalassemia pode melhorar a morbidade da betatalassemia *major*.

❑ Achados laboratoriais

- Hemograma completo
  - Eritrócitos: anemia profunda, microcitose, redução do VCM e da CHCM, RDW muito elevado. Os níveis de Hb podem ser baixos, de apenas 3 a 4 g/dℓ. A anemia pode, de maneira aguda, tornar-se potencialmente fatal durante as *crises aplásicas,* que são provocadas principalmente por infecção pelo parvovírus B19, que infecta as células eritroides precursoras.
    - A morfologia dos eritrócitos revela hipocromia extrema e poiquilocitose, dacriócitos e numerosas hemácias em alvo. Os corpúsculos de Heinz são prontamente identificados quando os esfregaços são corados com corantes supravitais
  - A contagem de leucócitos está elevada (falsamente, em parte, devido à contagem dos eritrócitos nucleados como leucócitos por alguns contadores automáticos), porém se costuma observar leucocitose verdadeira
  - As contagens de plaquetas podem estar reduzidas, devido ao hiperesplenismo, porém se tornam elevadas em pacientes esplenectomizados
  - Esfregaço de sangue periférico: poiquilocitose pronunciada com numerosas hemácias em alvo, dacriócitos, eritrócitos nucleados e pontilhado basofílico dos eritrócitos
  - A contagem de reticulócitos está inapropriadamente baixa, em parte devido à eritropoese não efetiva. Pode chegar a zero durante as crises aplásicas
- O aspirado de medula óssea revela hiperplasia dos eritrócitos, com acentuado desvio para progenitores eritroides em fase de maturação inicial, devido à hemólise intramedular, que resulta, por sua vez, de apoptose acelerada. Pode-se observar uma morfologia megaloblástica na ausência de suplementos de folato. Ocorre hematopoese extramedular nos ossos, no fígado e no baço
- A análise das variantes de Hb revela ausência de HbA1 na beta(0) talassemia, na qual se encontra apenas HbA2 e HbF. A HbA2 pode aumentar para 3 a 6% (a não ser que haja também déficit de ferro). A HbA1 é encontrada após transfusões de hemácias
- Os níveis séricos de ferro e de ferritina aumentam progressivamente durante a vida, devido às transfusões de hemácias
- O nível sérico de bilirrubina está elevado
- As provas de função hepática estão anormais, em parte como resultado da hepatite viral transfusional. Esse problema passou a ser raro com a atual prática de transfusão
- Os níveis de LDH e de ácido úrico estão elevados
- A haptoglobina está diminuída
- As anormalidades endócrinas estão relacionadas com os extensos depósitos de ferro, com evidências laboratoriais de hipogonadismo e diabetes melito
- Hipercoagulabilidade: em alguns casos, foram relatadas anormalidades nos níveis de fatores da coagulação e seus inibidores.

BETATALASSEMIA MINOR (TRAÇO)

❑ Definição

Os heterozigotos que apresentam um alelo normal de betaglobina e um alelo betatalassêmico são clinicamente

normais, mas exibem um quadro hematológico anormal, que pode levar a um diagnóstico incorreto de déficit de ferro.

❑ Achados laboratoriais

- O hemograma completo revela anemia microcítica. A anemia é mais leve (Hb de 10 a 13 g/dℓ), porém a microcitose é mais acentuada (VCM de 60 a 70 fℓ) do que a observada no déficit de ferro. A contagem de eritrócitos pode ser mais alta do que o normal (outra característica que contrasta com a anemia ferropriva). O índice de anisocitose (RDW) está normal, visto que os eritrócitos estão uniformemente microcíticos e hipocrômicos. No esfregaço de sangue periférico, podem ser observados pontilhados basofílicos nos eritrócitos e hemácias em alvo. Durante a gravidez, as portadoras podem desenvolver anemia mais profunda do que aquela atribuível à anemia fisiológica da gravidez
- A análise das variantes de Hb: a HbA2 está elevada, alcançando, às vezes, 7 a 8%, com razão HbA2/HbA1 de 1:20, em lugar do valor normal de 1:40. A HbF está discretamente elevada em 50% dos casos. Algumas formas de traço betatalassêmico podem apresentar uma concentração normal de HbA2. O diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido por técnicas genéticas moleculares.

SÍNDROMES DE ALFATALASSEMIA

❑ Definição

Os indivíduos normais apresentam quatro genes de alfaglobina, dois em cada cromossomo. As alfatalassemias são causadas por mutações ou deleções que afetam a produção de um ou mais dos quatro genes de alfaglobina. Esse defeito resulta em um excesso relativo de cadeias de betaglobina, podendo levar à hemólise.

❑ Quando suspeitar?

Deve-se suspeitar de alfatalassemia com base em uma história familiar de anemia e origem geográfica e étnica. A condição é prevalente em populações de ancestralidade da África, do Oriente Médio ou do Sudeste Asiático. Deve-se suspeitar ainda do diagnóstico nos casos de anemia microcítica hipocrômica não causada por déficit de ferro, com níveis normais de HbA_2 na análise das variantes de hemoglobina.

❑ Diagnóstico

A gravidade da síndrome depende do número de genes alfa afetados.

- A perda de todos os quatro *loci* de alfaglobina resulta em *hidropisia fetal com Hb Bart,* uma condição incompatível com a vida extrauterina. Essa condição não é observada em populações de ancestralidade africana, porém é encontrada em populações asiáticas. A Hb Bart é composta de quatro cadeias de gamaglobina, que não liberam oxigênio aos tecidos. Tem mobilidade rápida na eletroforese da Hb
- A perda de três *loci* α resulta em *doença da hemoglobina H.* Esses pacientes apresentam anemia microcítica hipocrômica moderada, com corpúsculos de inclusão no esfregaço de sangue periférico. Os níveis de Hb costumam ser de 8 a 10 g/dℓ. A eletroforese da Hb ou as técnicas cromatográficas revelam 5 a 30% de HbH, que é o resultado de cadeias betatetraméricas. A doença da HbH pode ser adquirida em neoplasias malignas hematológicas, sobretudo nas síndromes mielodisplásicas
- A perda de dois *loci* resulta em traço de alfatalassemia-1 (*alfatalassemia minor*). Existem duas variantes, dependendo da existência dos dois genes afetados no mesmo cromossomo, ou de um por cromossomo. Os pacientes adultos podem apresentar anemia microcítica hipocrômica leve. Nesses casos, os eritrócitos são microcíticos hipocrômicos, e existem hemácias em alvo. A eletroforese da Hb está normal. O diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido por técnicas genéticas moleculares
- A perda de um único *locus* resulta em traço de alfatalassemia-2 (*alfatalassemia minor* ou portador silencioso de alfatalassemia). Não há anormalidades hematológicas, e a eletroforese da Hb está normal. O diagnóstico só pode ser estabelecido pela análise do DNA
- A hemoglobina Constant Spring é uma variante estrutural comum associada à alfatalassemia na Ásia. Está

associada a uma cadeia alfa normal, porém o alelo Constant Spring funciona como gene de alfatalassemia grave. Os pacientes exibem um pequeno componente de Hb anormal de migração muito lenta na eletroforese da Hb. A homozigosidade resulta em uma forma leve de doença de HbH

- Os casais com risco de ter filhos com talassemia homozigota podem escolher realizar um *diagnóstico pré-natal* por meio de análise gênica direta do feto.

Leitura sugerida

Benz EJ. Newborn screening for a-thalassemia-keeping up with globalization. *N Engl J Med*. 2011; 364:770–771.

Forget BG. Thalassemia. *Hematol Clin North Am*. 2010; 24:1–140.

Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011; 118:3479–3488.



DEFEITOS ERITROCITÁRIOS INTRÍNSECOS HEMOLÍTICOS

ENZIMOPATIAS

As enzimopatias mais comuns são as deficiências de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6 PD) e de piruvatoquinase (PK). Ocorrem outras deficiências raras de enzimas eritrocitárias, mas que não serão discutidas aqui.

DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE (G6 PD)

❑ Definição

Trata-se de uma deficiência hereditária ligada ao X de uma enzima eritrocitária. A incidência apresenta-se elevada em regiões onde a malária é ou era prevalente. Foram descritas mais de 300 variantes. A deficiência de G6 PD pode ser dividida em três classes, sendo o genótipo normal designado como G6 PD do tipo B.

- Classe 1 (variante mediterrânea, também designada como G6 PD do tipo B–): < 5% da atividade normal da enzima eritrocitária. Resulta em anemia hemolítica *crônica*, que é exacerbada por agentes oxidantes ou doenças febris. Crises hemolíticas muito graves ocorrem após o consumo de feijão fava (*favismo*)
- Classe 2 (variante africana, G6 PD do tipo A–): < 10% da atividade normal da enzima eritrocitária; os pacientes apresentam crises hemolíticas *episódicas*, provocadas por determinadas infecções, substâncias oxidantes ou cetoacidose diabética. Não é desencadeada pelo consumo de feijão fava
- Classe 3: 10 a 60% da atividade enzimática normal. Não há hemólise, exceto por episódios limitados (2 a 3 dias) após a ingestão de substâncias oxidantes ou após a ocorrência de infecções. São encontrados níveis semelhantes de G6 PD em mulheres portadoras.

❑ Quando suspeitar?

A deficiência de G6 PD deve ser considerada no diagnóstico diferencial de um paciente com anemia hemolítica não imune (Coombs negativa).

❑ Achados laboratoriais

Base do diagnóstico:

- Produção de NADPH a partir de NADP, detectado por análise espectrofotométrica quantitativa ou, mais rapidamente, por meio de testes de triagem, como o teste fluorescente
- Os níveis de G6 PD podem estar normais no decorrer ou pouco depois de um episódio hemolítico nos casos do tipo A, visto que os eritrócitos muito jovens contêm enzima em quantidade suficiente. *A pesquisa de G6 PD deve ser adiada durante, pelo menos, 6 semanas após a ocorrência de um episódio agudo.*

Hemograma completo: anemia hemolítica: crônica na classe 1 e intermitente nas classes 2 e 3. É observada 2 a 4 dias após a ingestão de uma substância oxidante (a primaquina e as sulfonamidas constituem os agentes agressores mais comuns) ou após o consumo de feijão fava. Mulheres portadoras: possíveis episódios hemolíticos, cujo diagnóstico é difícil com o uso da metodologia convencional; podem ser diagnosticados por métodos genéticos.

- Esfregaço de sangue periférico: corpúsculos de Heinz nos eritrócitos (é necessário um corante especial

supravital de azul de cresil brilhante), eritrócitos nucleados, esferócitos, poiquilócitos, eritrócitos fragmentados e hemácias "mordidas"

- Reticulocitose
  - O VCM pode estar elevado em pacientes com tipo A negativo se não for administrada suplementação de ácido fólico
  - A bilirrubina está elevada, exibindo uma correlação com o grau de hemólise. Ocorre icterícia neonatal em 5% dos recém-nascidos afetados de ancestralidade africana ou mediterrânea depois das primeiras 24 h de vida. Os níveis séricos de bilirrubina indireta alcançam seu máximo (frequentemente 20 mg/dℓ) do terceiro ao quinto dias, com consequente *kernicterus*, se não forem tratados imediatamente.

DEFICIÊNCIA DE PIRUVATOQUINASE (PK)

❑ Definição

A deficiência de PK é uma anemia hemolítica *crônica* autossômica recessiva, não esferocítica. Os indivíduos afetados são homozigotos para uma única mutação ou hetereozigotos para duas mutações diferentes da PK. O mecanismo de hemólise ainda não foi elucidado.

❑ Quando suspeitar?

Paciente com anemia hemolítica não imune (Coombs negativa) crônica, às vezes grave.

Existe uma ampla gama de achados clínicos e laboratoriais. A gravidade da anemia varia desde anemia neonatal grave, que exige transfusões, até um processo hemolítico totalmente compensado em adultos, que apresentam 10 a 20% da enzima normal em seus eritrócitos. Os pacientes gravemente acometidos podem necessitar de transfusões frequentes de hemácias e, em consequência, desenvolvem sobrecarga de ferro. Os casos graves caracterizam-se por icterícia, palidez e esplenomegalia. Esses pacientes também podem apresentar cálculos biliares. Pode ocorrer agravamento da anemia após certas infecções (crises aplásicas). A deficiência de PK é mais comum em pessoas com descendentes da Europa Setentrional e, possivelmente, em chineses. A doença é especialmente grave nas comunidades Amish na Pensilvânia.

❑ Achados laboratoriais

- O esfregaço de sangue periférico não revela alterações características, especificamente sem esferócitos
- O diagnóstico laboratorial baseia-se na demonstração de baixos níveis eritrocitários de PK. Um teste de triagem que utiliza um hemolisado não purificado detecta os portadores heterozigotos em indivíduos com quadro hematológico normal. Esse ensaio pode não detectar algumas variantes. A quantificação da enzima pode ser realizada em laboratórios especializados
- Os testes genéticos constituem a abordagem mais definitiva para o diagnóstico
- Podem ser observados níveis elevados de LDH e níveis diminuídos de haptoglobina.

ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA (EH)

❑ Definição

A EH é uma anormalidade congênita da membrana eritrocitária, que resulta de defeitos em um dos seis genes que codificam proteínas envolvidas em ligações verticais entre a rede esquelética da membrana dos eritrócitos e a bicamada lipídica. O gene da anquirina é o mais comumente envolvido. A EH é herdada como caráter autossômico dominante em 75% dos indivíduos acometidos. A condição é recessiva ou manifesta-se como nova mutação nos 25% remanescentes. A EH é encontrada principalmente em pacientes com ascendência da Europa Setentrional.

❑ Quando suspeitar?

- Pacientes com anemia leve a grave, icterícia, esplenomegalia e colelitíase em uma fase precoce da vida e

história familiar de anemia hemolítica hereditária

- Podem ocorrer exacerbações da anemia nas crises aplásicas (infecções pelo parvovírus B19 ou por outros vírus), crises hemolíticas (com algumas infecções virais) ou em consequência do desenvolvimento de anemia megaloblástica, que costuma resultar do déficit de folato.

❑ Achados laboratoriais

- Hemograma completo: anemia de gravidade variável, porém com exacerbações agudas (ver anteriormente). Ocorre anemia moderadamente grave em, aproximadamente, 70% dos casos. Cerca de 20% apresentam hemólise compensada leve. Cerca de 10% dos pacientes com esferocitose hereditária apresentam anemia grave debilitante e dependem de transfusões, a não ser que sejam submetidos a esplenectomia (que melhora a anemia, embora a esferocitose persista). Índices eritrocitários: VCM normal ou discretamente baixo (exceto elevado quando a contagem de reticulócitos está muito alta, ou se o paciente tiver déficit de folato), valores elevados da CHCM (o índice eritrocitário de maior utilidade na EH) e do índice de anisocitose (RDW)
- Reticulocitose (5 a 20%)
- Esfregaço de sangue periférico: observa-se invariavelmente esferocitose de vários graus. Os corpúsculos de Howell-Jolly indicam esplenectomia prévia. O achado de esferócitos no esfregaço de sangue periférico não é patognomônico; pode resultar de anemias hemolíticas adquiridas, e não da EH
- A fragilidade osmótica revela aumento da fragilidade dos eritrócitos, mas pode também ser anormal (aumentada) em pacientes com anemias hemolíticas adquiridas
- A ectacitometria, o teste de lise com glicerol acidificado, o teste de crio-hemólise e, sobretudo, os testes de eosina-5-maleimida com citometria de fluxo *ultrapassam o teste de fragilidade osmótica quanto à sensibilidade e à especificidade*, porém podem estar apenas disponíveis em laboratórios especializados
- Haptoglobina: diminuída
- Teste de Coombs: negativo
- Hemoglobina: habitualmente normal ao nascimento, porém diminui acentuadamente no decorrer dos 20 dias subsequentes de vida
- A bilirrubina está discretamente elevada, exceto nos casos neonatais com hemólise grave, quando pode estar elevada por ocasião do tratamento, resultando em *kernicterus* se não for tratada imediatamente
- Testes genéticos: oferecidos em alguns laboratórios de pesquisa, porém não costumam ser necessários.

❑ Outras considerações

- Os achados laboratoriais podem indicar a ocorrência de colelitíase ou crises aplásicas
- O potássio falsamente elevado (hiperpotassemia) deve-se ao extravasamento de potássio dos eritrócitos.

ELIPTOCITOSE HEREDITÁRIA

❑ Definição

A eliptocitose hereditária é um distúrbio heterogêneo congênito do esqueleto da membrana esquelética dos eritrócitos, que consiste mais comumente em um defeito da espectrina. Esse distúrbio é transmitido como herança autossômica dominante. Em certas ocasiões, a transmissão é recessiva. Os indivíduos heterozigotos para a eliptocitose hereditária são assintomáticos. Os indivíduos homozigotos ou heterozigotos compostos (10% dos pacientes) apresentam anemia leve a grave. O distúrbio é mais frequente em indivíduos afrodescendentes e em pacientes de origem mediterrânea (áreas anteriormente de malária endêmica). Os recém-nascidos acometidos podem apresentar anemia hemolítica franca transitória até a produção de Hb do adulto.

❑ Achados laboratoriais

- Esfregaço de sangue periférico: mais de 50% dos eritrócitos têm formato elipsoide ou em bastonete.

Outros marcadores de hemólise são incomuns, exceto em cerca de 10% dos pacientes gravemente afetados. Nos casos graves de eliptocitose hereditária, é comum a observação de poiquilocitose significativa

- Índices eritrocitários: diminuição do VCM, da HCM e da CHCM; aumento do RDW
- As análises das variantes de Hb e a fragilidade osmóstica (ver anteriormente EH) estão normais.

❑ Outras considerações

- Pode-se observar certo grau de eliptocitose no esfregaço de sangue periférico de indivíduos com outros tipos de anemia.

PIROPOIQUILOCITOSE HEREDITÁRIA (PH)

❑ Definição

A PH é considerada um subtipo de eliptocitose hereditária. Nos indivíduos homozigotos, a piropoiquilocitose hereditária resulta em anemia hemolítica congênita grave. Ocorre, principalmente, em indivíduos de ascendência africana.

❑ Achados laboratoriais

Esfregaço de sangue periférico: os eritrócitos estão acentuadamente deformados (fragmentos, microesferócitos, eliptócitos, formas picnóticas). Os eritrócitos sofrem *fragmentação* quando aquecidos a 45 a 46°C (os eritrócitos normais exibem protuberâncias e sofrem fragmentação apenas quando aquecidos a 49°C). Os pacientes apresentam microcitose significativa e micropoiquilocitose.

OVALOCITOSE HEREDITÁRIA

❑ Definição

A ovalocitose hereditária (OH) é uma condição caracterizada pela alteração na deformabilidade da membrana. É muito comum no Sudeste Asiático, onde a sua prevalência é de 5 a 25% nas áreas endêmicas de malária. A transmissão é autossômica dominante; todavia, até o momento, foram identificados apenas indivíduos heterozigotos. A maioria dos indivíduos acometidos apresenta hemólise mínima.

❑ Achados laboratoriais

Esfregaço de sangue periférico: eritrócitos de formato oval, com uma ou duas cristas transversas ou uma fenda longitudinal.

❑ Outras considerações

A ovalocitose hereditária pode ser confundida com a eliptocitose hereditária.

ESTOMATOCITOSE HEREDITÁRIA

❑ Definição

A estomatocitose hereditária é uma doença autossômica dominante rara, que resulta de um defeito na permeabilidade dos eritrócitos aos íons sódio e potássio.

❑ Achados laboratoriais

Esfregaço de sangue periférico:

- Indivíduos homozigotos: > 35% dos eritrócitos apresentam áreas de palidez central semelhantes a uma fenda, produzindo uma aparência semelhante a uma boca
- Indivíduos heterozigotos: 1 a 25% de estomatócitos

- Anemia: semelhante àquela observada na ovalocitose hereditária
- Indivíduos homozigotos: graus variáveis de hemólise
- Indivíduos heterozigotos: ausência de anemia.

❑ Outras considerações

- Os estomatócitos podem ser observados no esfregaço de sangue periférico de muitos distúrbios adquiridos, como alcoolismo, doença hepática e anemias hemolíticas induzidas por fármacos.



DEFEITOS ERITROCITÁRIOS EXTRÍNSECOS HEMOLÍTICOS

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOIMUNES

As anemias hemolíticas autoimunes (AHAI) podem ser classificadas com base no tipo de anticorpo presente: anticorpos quentes (que apresentam ligação ótima a 37°C), crioanticorpos (com ligação ótima a 4°C) ou, em determinadas ocasiões, anticorpos quentes e frios combinados. Cada uma dessas AHAI pode ser idiopática ou secundária a outras doenças.

❑ Definição

AHAI por anticorpos reativos a quente ou ao calor

As AHAI por anticorpos reativos a quente devem-se a anticorpos IgG que reagem com antígenos eritrocitários na temperatura corporal. Cerca de 60% dos casos são idiopáticos, enquanto os 40% remanescentes resultam de linfomas, leucemias, outras neoplasias ou distúrbios autoimunes, como LES. Além disso, podem acompanhar a infecção pelo HIV ou outras infecções virais.

AHAI por crioanticorpos e doença da crioaglutinina

Essas AHAI resultam de anticorpos IgM que reagem a antígenos polissacarídicos presentes na superfície dos eritrócitos em temperaturas abaixo da temperatura corporal. Os anticorpos fixam o complemento.

A maioria dos casos crônicos, para os quais se emprega comumente a designação de *doença da crioaglutinina*, tem como etiologia uma neoplasia de células B subjacente (LLC/linfoma de pequenos linfócitos [LPL], linfomas, macroglobulinemia). Alguns casos são idiopáticos. Os casos agudos resultam de infecções virais, como pneumonia por *Mycoplasma* e mononucleose infecciosa, ou pertencem a um grupo conhecido como hemoglobinúria paroxística a frio. Existem graus variáveis de hemólise; a doença pode ser intravascular ou extravascular. Os sintomas são exacerbados em climas frios; é comum a ocorrência do fenômeno de Raynaud, com obstrução vascular devido a agregados de eritrócitos, cianose das áreas expostas do corpo e palidez. A esplenomegalia é incomum; o fígado constitui o local de sequestro dos eritrócitos recobertos por anticorpos.

❑ Achados laboratoriais

AHAI por anticorpos reativos a quente

- Hb: ocorre diminuição moderada a significativa, na faixa de 7 a 10 g/dℓ
- Reticulócitos: contagem elevada na maioria dos casos
- Índices eritrocitários: VCM aumentado, devido à reticulocitose; a elevação da CHCM reflete a existência de esferócitos
- Esfregaços de sangue periférico: microesferócitos, policromasia e, em certas ocasiões, eritrócitos nucleados
- Teste de Coombs: a IgG direta e o C3d são positivos. Na maioria dos casos, os anticorpos quentes são dirigidos contra a IgG1 e, com menos frequência, contra a IgG3
- Níveis de bilirrubina não conjugada, LDH e urobilinogênio urinário e fecal: elevados
- Haptoglobina: diminuída.

AHAI reativa a anticorpos a frio e doença da crioaglutinina

- Anemia (cuja gravidade depende do título de crioaglutininas) com valores altos anormais do VCM e da CHCM (artefatos devido à agregação dos eritrócitos em temperatura ambiente)
- Esfregaço de sangue periférico: agregação dos eritrócitos
- Contagem de reticulócitos: elevada
- Teste de Coombs anticomplemento (C3) (positivo): os anticorpos anti-I são mais bem detectados com o uso de eritrócitos do sangue do cordão umbilical
- Títulos de crioaglutinina: elevados.

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN)

❑ Definição

A HPN é um distúrbio adquirido das células-tronco hematopoéticas, que se caracteriza por hemólise intravascular e hemoglobinúria. Apenas 25% dos casos apresentam hemólise noturna e paroxística clássica. A tríade clínica de hemólise intravascular, trombose venosa (a principal causa de morte) e insuficiência da medula óssea é típica. A hemólise intravascular crônica resulta em deficiência de ferro. Observa-se um alto risco de evolução para a anemia aplásica, síndrome mielodisplásica ou LMA. Clinicamente, o polimorfismo da HPN pode ser dividido, aproximadamente, em dois tipos de apresentação:

- HPN clássica: hemólise sem insuficiência da medula óssea
- Síndrome de anemia aplásica-HPN (AA-HPN): hemólise com insuficiência da medula óssea.

❑ Quando suspeitar?

- Pacientes com hemólise intravascular Coombs-negativa, sobretudo quando há déficit concomitante de ferro
- Pacientes com hemoglobinúria
- Pacientes com trombose venosa ocorrendo em locais incomuns (veias mesentéricas, hepática, porta, cerebrais ou dérmicas) e sobretudo pacientes com síndrome de Budd-Chiari sem outra explicação. Nesses pacientes, deve-se investigar também a mutação JAK-2 V617F (ver p. 999), se a etiologia permanecer incerta
- Pacientes com anemia refratária inexplicável.

❑ Achados laboratoriais

Exames altamente recomendados

- Citometria de fluxo (sensibilidade e especificidade altas)
  - ▼ Para diagnosticar um paciente com HPN, devem ser utilizados, pelo menos, dois anticorpos monoclonais diferentes, dirigidos contra duas proteínas de ancoragem de glicosilfosfatidilinositol (GPI) distintas, que estão ausentes ou acentuadamente diminuídas na HPN, em pelo menos duas linhagens celulares diferentes. Com efeito, a abordagem preferida envolve uma avaliação detalhada dos leucócitos, visto que alguns eritrócitos podem ser perdidos em consequência da hemólise ou diluídos com relação à sua verdadeira frequência devido a transfusões repetidas
  - ▼ O CD59 e o CD55 são avaliados mais comumente. Podem ser utilizados outros anticorpos monoclonais dirigidos contra determinantes nos leucócitos, como CD14, CD16 e CD24
- Aerolisina marcada com fluorescência (FLAER): esse reagente é mais sensível e mais específico do que os anticorpos monoclonais disponíveis. Possibilita a detecção simultânea de clones da HPN em linhagens de monócitos e neutrófilos em um ensaio de citometria de fluxo de múltiplos parâmetros em um único tubo
- Teste de Coombs direto: negativo.

Exames recomendados

- Hemograma completo: índices eritrocitários – anemia macrocítica que evolui para um quadro microcítico. A contagem de reticulócitos está aumentada, porém não é proporcional ao grau de anemia. Os pacientes apresentam leucopenia e trombocitopenia leves; quando graves, deve-se considerar a possibilidade de uma

combinação com anemia aplásica ou outra síndrome de insuficiência da medula óssea

- Medula óssea: hiperplasia normoblástica; sua realização está indicada se houver suspeita de doença hematológica subjacente adicional
- Haptoglobina: reduzida
- Níveis séricos de ferro e ferritina: diminuídos
- Cariótipo: normal
- LDH: nível elevado
- Fosfatase alcalina leucocitária (LAP): ausente ou reduzida
- Provas de função hepática: bilirrubina não conjugada: aumentada; níveis de AST/ALT: normais; ALP: normal
- Nível de metemalbumina: reduzido
- Hemoglobina plasmática: aumentada (hemoglobinemia)
- Exame de urina: hemoglobinúria, hemossiderinúria e ausência de hemácias intactas no sedimento urinário.

Leitura sugerida

Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013; 121:4985–4996.

Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:21–29.

CRIOEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA

❑ Definição

A crioemoglobinúria paroxística é uma anemia hemolítica aguda, que resulta de anticorpos característicos (de Donath-Landsteiner), que exibem reação cruzada com o grupo sanguíneo P na membrana do eritrócito, causando lise osmótica. Essa hemólise transitória ocorre após a exposição a um ambiente frio, com súbita ocorrência de hemoglobinúria. A crioemoglobinúria paroxística pode estar associada à fase convalescente de uma doença viral aguda (caxumba, sarampo, mononucleose infecciosa), ou pode ser observada em pacientes com sífilis. A crioemoglobinúria paroxística também pode ser idiopática.

❑ Achados laboratoriais

- Plasma: tem aparência escarlate e torna-se castanho-avermelhado ou marrom depois de poucas horas (a Hb livre é oxidada a metHb; além disso, devido à formação de metemalbumina)
- Esfregaço de sangue periférico: esferócitos, eritrócitos nucleados, anisocitose e poiquilocitose
- Teste de Donath-Landsteiner: quando o sangue é resfriado e, em seguida, sua temperatura é elevada a 37°C, ocorre hemólise
- Teste de Coombs direcionado para o complemento: pode ser positivo, porém a IgG é negativa.

Anemias hemolíticas induzidas por fármacos

Esse tipo de anemia hemolítica, deve-se a anticorpos antieritrocitários, que se desenvolvem em consequência dos efeitos de determinados fármacos. Os fármacos mais comumente implicados e os mecanismos envolvidos estão descritos na Tabela 6.2.

DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO

❑ Definição

Ocorre hemólise quando os eritrócitos fetais atravessam a placenta, e a mãe é imunizada contra um antígeno eritrocitário fetal que não existe em seus eritrócitos. Algumas mulheres podem ser imunizadas contra mais de um

tipo de antígeno eritrocitário. A resposta imune resultante desencadeia a produção de anticorpos IgG, que são então transferidos ao feto, causando lise dos eritrócitos fetais. Os casos mais frequentes resultam de imunização contra o antígeno D do grupo sanguíneo Rh. Em seguida, os casos mais comuns devem-se à imunização contra o antígeno Kell.

Tabela 6.2 Fármacos mais comumente implicados nas anemias hemolíticas.

Mecanismos	Fármacos agressores
Intravascular aguda: teste de Coombs direto positivo na presença do fármaco	Sulfonamidas, quinidina, quinina, estibofeno
Extravascular crônica: teste de Coombs direto e indireto positivo sem a presença do fármaco	Alfametildopa, ácido mefenâmico, levodopa
Mecanismo desconhecido	Ribavirina
Intravascular e extravascular: teste de Coombs positivo na presença do fármaco	Penicilina e análogos em altas doses, cefalotina, estreptomicina

❑ Achados laboratoriais

- Os achados laboratoriais são os de hemólise no recém-nascido
- Depois do nascimento, ocorrem os subprodutos da destruição dos eritrócitos, sobretudo os níveis aumentados de bilirrubina não conjugada, com suas complicações associadas (encefalopatia por bilirrubina e *kernicterus*).

HEMÓLISE MECÂNICA

❑ Definição

O traumatismo físico dos eritrócitos resulta em dano, com consequente fragmentação das células e hemólise intravascular. As anemias hemolíticas mecânicas podem ser divididas em dois grupos:

- Microangiopáticas: lesão das células endoteliais nos vasos sanguíneos de pequeno calibre, devido a filamentos de fibrina no lúmen dos vasos, conforme observado na CID, na PTT, na SHU e em neoplasias malignas disseminadas; hipertensão maligna; vasculite, síndrome HELLP; esclerodermia; introdução de corpos estranhos na circulação e síndrome de Kasabach-Merritt (hemangioma gigante); quimioterapia; e a síndrome do anticorpo antifosfolipídio "catastrófica"
- Macroangiopáticas: lesão dos eritrócitos em consequência do funcionamento inadequado de próteses valvares, deformidades graves de valvas cardíacas ou ateromas aórticos (síndrome do cisalhamento dos eritrócitos).

Pode ocorrer também hemólise mecânica no hiperesplenismo, na hemoglobinúria de marcha (hemoglobinúria do corredor) e no afogamento em água doce ou em caso de infusão inadvertida de água.

❑ Achados laboratoriais

- Diagnóstico laboratorial: direcionado para a doença causal
- Anemia: proporcional à gravidade do processo subjacente
- Esfregaço de sangue periférico: > 5 de cada 500 eritrócitos estão deformados (esquistócitos) ou apresentam forma de capacete (um subtipo de esquistócito) ou consistem em microesferócitos
- Plaquetas: graus variáveis de trombocitopenia, ocasionalmente sem anemia
- Dímero D e produtos de degradação da fibrina (PDF): níveis elevados na coagulação intravascular disseminada

- Hb plasmática e hemossiderina urinária: elevadas
- Nível plasmático de haptoglobina: diminuído.

Leitura sugerida

Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*. 2008; 112:3939–3948.

SÍNDROME DE EVANS

❑ Definição

A síndrome de Evans caracteriza-se pelo desenvolvimento simultâneo (ou sequencial) de anemia hemolítica autoimune e trombocitopenia imune (PTI) e/ou neutropenia imune, sem etiologia subjacente demonstrável. Em determinadas ocasiões, a síndrome de Evans pode estar associada a LES, neoplasias linfoproliferativas ou imunodeficiências primárias.

❑ Achados laboratoriais

Conforme descritos para as anemias hemolíticas autoimunes (ver p. 190 em Anemias hemolíticas autoimunes) e trombocitopenias imunes (ver p. 442 em Distúrbios das plaquetas, trombocitopenias). Se houver neutropenia, deve-se efetuar uma pesquisa para anticorpos antileucocitários.

Leitura sugerida

Michel M, Chanet V, Dechartres A *et al*. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009; 114:3167–3172.

ERITROCITOSE

- Aumento da massa eritrocitária (> 25% acima da hemoglobina prevista ou > 18,4 g/dℓ nos homens ou > 16,4 nas mulheres)
- Causas de eritrocitose (ver algoritmo na Figura 6.2)
- Clonal: policitemia vera
- Não clonal:
    - ▼ Eritrocitose relativa (hemoconcentração)

Eritrocitose

Mutação JAK 2

+

−

Baixo nível de eritropoetina, nível elevado de LAP, esplenomegalia

Policitemia vera

Causas comuns: hipoxia secundária à DPOC, *shunts* cardíacos D>E, malformação A-V pulmonar, apneia do sono, obesidade, eritrocitose espúria, envenenamento por CO, tumor de células renais, transplante renal, uso de esteroides anabólicos/androgênios, hemoglobinopatias raras

H/P

Sopro sistólico

Sim

Ecocardiografia

Shunt cardíaco D>E

Não

Exames laboratoriais: oximetria de pulso, hemograma completo, U/A, BMP, PFH, ácido úrico, radiografia de tórax, nível sérico de Epo, carboxi-Hb, eletroforese da Hb

Diminuição da oximetria de pulso

Hipoxia crônica

DPOC, hipertensão pulmonar, malformação A-V pulmonar, grandes altitudes, abuso de tabaco

Obesidade com fadiga diurna

Polissonografia

+

Apneia do sono obstrutiva

−

Síndrome de Pickwick

Nível elevado de eritropoetina (eritrocitose secundária)

Eritrocitose congênita, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renais, hemangioblastoma, feocromocitoma, miomas uterinos, abuso de tabaco

Valores elevados nas PFH

Hepatoma

Cirrose, hepatite viral, hemocromatose

Figura 6.2 Algoritmo para a eritrocitose.

- Hipoxia, grandes altitudes, doença pulmonar, desvio da direita para a esquerda, apneia do sono, hemoglobina de alta afinidade, envenenamento por monóxido de carbono
- Doença renal
- Determinados tumores (hipernefroma, hepatoma, hemangioblastoma cerebelar, tumores suprarrenais, feocromocitoma, fibromioma uterino)
- Terapia com androgênios, abuso de testosterona ou de eritropoetina
- Eritrocitose familiar.



DISTÚRBIOS LEUCOCITÁRIOS

LEUCOCITOSE E LEUCOPENIA

A leucocitose refere-se a uma contagem total de leucócitos de > 10.300/μℓ (em nosso laboratório). Contagens de até 11.000 podem ser consideradas fisiológicas, concedendo dois desvios padrões acima do limite superior da normalidade. A leucocitose pode indicar um aumento absoluto de neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, monócitos, basófilos ou combinações deles. A leucopenia é definida como uma contagem total de leucócitos de < 4.300/μℓ.

❑ Causas de neutrofilia (leucocitose neutrofílica)

Nos adultos, a neutrofilia é definida como um aumento da contagem absoluta de neutrófilos de > 7.500/μℓ (ou > 72%). Observa-se a ocorrência de neutrofilia *relativa* quando os outros elementos celulares (principalmente os linfócitos) estão diminuídos. A contagem *absoluta* de neutrófilos, quando realizada por contadores automáticos, constitui um parâmetro mais confiável do que a contagem percentual. Uma neutrofilia espúria pode ser registrada por contadores automáticos quando existem agregados plaquetários ou crioglobulinas. Os contadores sinalizam esses resultados como não aceitáveis. As causas de neutrofilia podem ser divididas em primárias (clonais) e secundárias.

Neutrofilia primária

- Neoplasias mieloproliferativas
- Leucemia neutrofílica (ver p. 216)
- Neutrofilia de células gigantes hereditária (grandes neutrófilos ocasionais, com vários lóbulos nucleares)
- Neutrofilia hereditária, uma condição autossômica dominante rara sem problemas clínicos
- Neutrofilia idiopática crônica, uma condição não associada a problemas clínicos.

Neutrofilia secundária

- Infecções agudas
  - Localizadas (p. ex., pneumonia, meningite, tonsilite, abscesso, otite média aguda em crianças)
  - Sistêmicas (p. ex., sepse). Determinadas bactérias, como algumas espécies de pneumococos, estafilococos e clostrídios, podem resultar em contagens muito elevadas de neutrófilos e bastões
- Inflamação, sobretudo durante exacerbações de doenças crônicas
- Vasculite
- Febre reumática aguda
- Doença de Crohn e colite ulcerativa
- Artrite reumatoide
- Hepatite crônica
- Metabólica (uremia, acidose, eclâmpsia, gota aguda)
- Intoxicação por substâncias químicas (mercúrio), venenos (p. ex., aranha viúva-negra)
- Parenteral (proteínas estranhas, vacinas)
- Fármacos: epinefrina, esteroides, lítio, terapia com ácido retinoico para a leucemia promielocítica aguda, citocinas terapêuticas, sobretudo fatores de estimulação de colônias de granulócitos (ou de granulócitos-monócitos)
- Hemorragia aguda
- Hemólise aguda
- Necrose tecidual ou tumoral
- Infarto agudo do miocárdio
- Necrose tumoral
- Queimaduras
- Gangrena
- Necrose bacteriana
- Condições fisiológicas
  - Exercício vigoroso
  - Estresse emocional
- Trabalho de parto
- Tabagismo
- Reação leucoeritroblástica (mielotísica): neutrofilia associada a granulócitos imaturos, eritrócitos

nucleados e dacriócitos; associada à invasão da medula óssea por tumor, TB e outras doenças granulomatosas.

NEUTROPENIA

❑ Definição

Menos de 43% dos leucócitos ou contagem absoluta de neutrófilos e bastões de < 1.600/μℓ (ou < 1.000/μℓ em pessoas de ascendência africana). Ausência de granulócitos: agranulocitose. Contagem acentuadamente reduzida de neutrófilos: granulocitopenia. As contagens absolutas de neutrófilos abaixo de 500/μℓ aumentam a suscetibilidade a infecções bacterianas ou fúngicas.

❑ Causas de neutropenia

- *Produção diminuída pela medula óssea*
  - Síndromes mielodisplásicas
  - Anemia aplásica
  - Quimioterapia
  - Leucemia aguda
  - Radioterapia ou acidente por radiação
  - Deficiência de ácido fólico ou de vitamina B_{12}
- *Produção aumentada pela medula óssea, porém com sobrevida diminuída dos neutrófilos*
  - Neutropenia autoimune e isoimune
  - LES e artrite reumatoide
  - Síndrome de Felty
  - Hiperesplenismo
  - Linfocitose de grandes linfócitos granulares
- *Infecções virais* (vários mecanismos)
  - Mononucleose infecciosa
  - Infecção pelo HIV
  - Hepatite
  - Influenza
  - Sarampo
  - Rubéola
  - Psitacose
- *Infecções bacterianas*
  - Sepse fulminante
  - TB miliar
  - Febre tifoide e paratifoide
  - Brucelose
  - Tularemia
- *Infecções por riquétsias*
  - Tifo rural (doença tsutsugamushi)
  - Febre transmitida por flebótomos (causado por vírus Sicília ou Nápoles)
- *Outras infecções*
  - Malária
  - Calazar

- *Fármacos*
  - Sulfonamidas (SMX/TMP)
  - Antibióticos (cloranfenicol, vancomicina, cefalosporinas, macrolídios)
  - Antimaláricos (cloroquina, quinina, amodiaquina)
  - Agentes antifúngicos (anfotericina B, flucitosina)
  - Antidiabéticos (clorpropamida, tolbutamida)
  - Agentes anti-inflamatórios (sulfassalazina, sais de ouro, fenacetina, fenilbutazona)
  - Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, valproato etossuximida)
  - Agentes psicotrópicos (clozapina, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, meprobamato)
  - Agentes cardiovasculares (procainamida, ticlopidina, inibidores da ECA, propranolol, dipiridamol, digoxina)
  - Diuréticos (tiazídicos, furosemida, espironolactona, acetazolamida)
  - Fármacos antitireoidianos (tioamidas)
  - Fármacos dermatológicos (dapsona, isotretinoína)
- *Neutropenia idiopática crônica*
- *Neutropenia neonatal e infantil*
  - Neutropenia imune materna
  - Imunização materna contra leucócitos fetais
- *Neutropenia congênita,* conforme se observa em certos erros inatos do metabolismo e outras síndromes congênitas.

Leitura sugerida

Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:174–182.

AGRANULOCITOSE

❑ Definição

O termo agranulocitose refere-se, literalmente, à ausência total de granulócitos no sangue periférico. Quando a contagem de neutrófilos e bastões é de < 500/μℓ, emprega-se também o termo granulocitopenia grave. Uma contagem de < 500/μℓ confere um alto risco de sepse; uma contagem de < 200 leva, certamente, à ocorrência de infecção bacteriana fulminante.

A agranulocitose pode resultar de

- Destruição periférica dos PMN (frequentemente relacionada com fármacos)
- Insuficiência da medula óssea.

❑ Quando suspeitar?

Deve-se suspeitar de agranulocitose em todo paciente que começou recentemente a tomar determinado fármaco ou reiniciou sua administração e que subitamente desenvolve febre, calafrios e sinais de infecção. A faringite constitui um sintoma inicial comum. Os pacientes podem desenvolver sepse fulminante.

❑ Achados laboratoriais

- Hemograma completo: Hb e plaquetas normais (exceto em circunstâncias especiais, como após a quimioterapia); ausência ou diminuição extrema da contagem de neutrófilos e bastões. Os granulócitos podem apresentar picnose ou vacuolização. Contagens normais de linfócitos e monócitos (porém com linfocitose e monocitose relativas)
- A medula óssea revela ausência de células da série granulocítica, porém com séries eritroide e

megacariocítica normais

- Aumento da VHS
- Outros achados laboratoriais indicam infecção
- A Hb, a contagem e a morfologia dos eritrócitos, a contagem de plaquetas e os testes de coagulação estão normais.

LINFOCITOSE

❑ Definição

A linfocitose é definida como uma contagem absoluta de linfócitos de > 3.400/μℓ (ou > 43%) nos adultos, de > 7.200 nos adolescentes e de > 9.000 em crianças pequenas e lactentes. Por sua vez, a linfocitose espúria é a neutropenia com linfocitose relativa, porém com contagem absoluta normal de linfócitos.

❑ Linfocitose primária (clonal)

- Leucemia linfocítica crônica (LLC)
- Linfocitose de células B monoclonal (> 4.000 porém < 5.000 linfócitos clonais)
- Leucemia linfocítica aguda (LLA)
- Leucemia prolinfocítica
- Leucemia de células pilosas
- Linfomas foliculares, de células do manto e da zona marginal esplênica na fase leucêmica
- Leucemia linfocítica granular de células T (ver p. 215).

❑ Linfocitose secundária (reativa)

- Infecções (p. ex., coqueluche, mononucleose infecciosa [EBV], linfocitose infecciosa [sobretudo em crianças], hepatite infecciosa, CMV, caxumba, rubéola, varicela, toxoplasmose, babesiose, TB crônica, doença da arranhadura do gato)
- Causas não infecciosas (p. ex., reações de hipersensibilidade, estresse)
- Fármacos: efalizumabe.

LINFOCITOPENIA

❑ Definição

Contagem de linfócitos de < 1.600/μℓ (ou < 18%) nos adultos e < 3.000/μℓ nas crianças.

❑ Causas

- Terapia com corticosteroides ou síndrome de Cushing; injeção de epinefrina
- Determinadas infecções (p. ex., infecções retrovirais agudas e crônicas, TB)
- Sarcoidose
- Distúrbios congênitos das imunoglobulinas
- Quimioterapia e radioterapia
- Doenças neoplásicas, sobretudo linfoma de Hodgkin
- SARA
- Distúrbios autoimunes
- Linfocitopenia $CD4^+$ idiopática
- ICC
- Perda aumentada pelo trato GI (p. ex., linfectasia intestinal, drenagem do ducto torácico, obstrução à

drenagem linfática intestinal).

MONOCITOSE

❑ Definição

Contagem absoluta de monócitos de > 1.200/µℓ ou > 12% na contagem diferencial.

❑ Causas

- Leucemia monocítica ou mielomonocítica aguda, leucemia mielomonocítica crônica (como parte de síndromes mielodisplásicas ou neoplasias mieloproliferativas)
- Linfoma de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, mieloma múltiplo
- Carcinomas de ovário, de estômago e de mama
- Doenças de depósito de lipídios (p. ex., doença de Gaucher)
- Pós-esplenectomia
- Recuperação de agranulocitose, quimioterapia ou resolução de infecção aguda
- Infecções por protozoários (p. ex., mamária, calazar, tripanossomíase)
- Algumas riquetsioses (p. ex., febre maculosa das Montanhas Rochosas, tifo)
- Determinadas infecções bacterianas (p. ex., endocardite bacteriana, tuberculose, sífilis, brucelose)
- Colite ulcerativa, enterite regional, espru
- Sarcoidose e outras doenças do tecido conjuntivo (p. ex., LES, artrite reumatoide)
- Envenenamento por tetracloroetano
- Terapia crônica com corticosteroides
- Infecções virais agudas menores (as contagens devem ser novamente verificadas depois de 1 mês)
- Variações diurnas.

EOSINOFILIA

❑ Definição

Contagem de eosinófilos de > 6.000/µℓ ou > 8% na contagem diferencial. A eosinofilia pode ser primária (clonal), reativa ou idiopática.

❑ Condições associadas

- *Primárias*
  - Hematológicas: síndrome hipereosinofílica
  - Distúrbios neoplásicos: leucemia eosinofílica crônica, leucemia mielomonocítica com inversão do cromossomo 16, mastocitose e linfomas de células T que secretam interleucina 5.
- *Secundárias*
  - Doenças alérgicas: doenças atópicas e relacionadas, relacionadas com medicamentos
  - Doenças infecciosas: infecções parasitárias, principalmente helmintíases, algumas infecções fúngicas e raramente outras infecções
  - Distúrbios vasculares do colágeno
  - Distúrbios autoimunes, como a vasculite da síndrome de Churg-Strauss
  - Tumores com eosinofilia secundária: linfomas de células T (p. ex., micose fungoide, síndrome de Sézary), linfoma de Hodgkin
  - Doenças pulmonares: (pneumonia por hipersensibilidade, pneumonia de Loeffler)

▼ Endócrinas: insuficiência suprarrenal
▼ Reações imunoblásticas, rejeição de transplante
▼ Síndrome de embolia por colesterol.

EOSINOPENIA PERSISTENTE

❑ Definição

Não é possível estabelecer algum limite inferior da normalidade, visto que a contagem de eosinófilos pode chegar a 0% em alguns pacientes normais.

❑ Condições associadas

- Fármacos: administração de corticosteroides ou de epinefrina
- Síndrome de Cushing
- Infecções em associação à neutrofilia
- Inflamação: aguda.

BASOFILIA

❑ Definição

A basofilia é definida como > 300/μℓ ou > 2% dos leucócitos. (O basófilo é o mais raro dos leucócitos.)

❑ Condições associadas

- A basofilia costuma acompanhar as neoplasias mieloproliferativas, e sua evolução pode ser um prenúncio de uma crise blástica na leucemia mielógena crônica. A existência de leucemia basofílica é controvertida. Recentemente, foi descrito um caso pelo nosso grupo
- Outras causas de basofilia são:
  - Estados de hipersensibilidade (fármacos, alimentos, injeção de proteínas estranhas)
  - Mixedema
  - Anemias hemolíticas crônicas, deficiência de ferro (em alguns pacientes)
  - Colite ulcerativa
  - Pós-esplenectomia
  - Linfoma de Hodgkin
  - Sinusite crônica
  - Varicela
  - Varíola
  - Síndrome nefrótica (em alguns pacientes).

❑ Basofilopenia (não é possível estabelecer um limite inferior da normalidade, visto que alguns indivíduos normais não apresentam basófilos)

- Hipertireoidismo
- Radioterapia ou quimioterapia
- Fármacos: corticosteroides
- Ovulação e gravidez
- Estresse.

REAÇÕES LEUCEMOIDES

❑ Definição

A reação leucemoide é definida como uma contagem de leucócitos de > 50.000/μℓ em condições não leucêmicas. O esfregaço de sangue periférico revela aumento da contagem de células mieloides e desvio para a esquerda (bastões, metamielócitos, mielócitos, alguns promielócitos e raros mieloblastos); e aumento dos grânulos primários nas células mieloides (granulação tóxica), além de corpúsculos de Döhle e vacuolização citoplasmática. Se o desvio para a esquerda consistir em uma elevação apenas das formas em bastão (> 700/μℓ), emprega-se o termo bastonemia. Com frequência, sinaliza o início de um episódio séptico, como apendicite aguda.

❑ Causas

- Sepse grave (osteomielite, empiema, TB disseminada)
- Queimaduras
- Necrose tecidual (gangrena, trombose da veia mesentérica)
- Terapia com fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) ou fator de estimulação de granulócitos-monócitos (GM-CSF)
- Infiltração metastática da medula óssea.



LEUCEMIAS AGUDAS*

LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO DE CÉLULAS B

❑ Definição

A leucemia/linfoma linfoblástico de células B (LLA-B) é uma doença clonal que acomete a linhagem de linfócitos B, com infiltração maciça da medula óssea e do sangue periférico. Se a neoplasia for confinada a uma massa, com evidência mínima ou sem evidência de comprometimento do sangue periférico ou da medula óssea, o termo linfoma linfoblástico B é apropriado. Com a moderna terapia, a leucemia/linfoma linfoblástico de células B apresenta um prognóstico satisfatório em crianças, mas não em adultos. Ainda não foi esclarecido a que fatores essa diferença pode ser atribuída.

❑ Quando suspeitar?

- A leucemia/linfoma linfoblástico de células B constitui a forma mais comum de câncer na infância, respondendo por > 85% das leucemias em crianças. Entretanto, a doença pode ser observada em qualquer idade. Crianças (incidência máxima aos 2 a 3 anos de idade) ou adultos com mais de 65 anos, com início agudo de febre, infecção, sangramento, fadiga, dor musculoesquelética (sobretudo em adolescentes) e achados característicos no hemograma completo. A maioria dos pacientes apresenta linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, embora não sejam maciças
- Fatores predisponentes: crianças com determinados distúrbios genéticos, como síndrome de Down, neurofibromatose do tipo 1, síndrome de Bloom e ataxia-telangiectasia
- Sinais de prognóstico sombrio na apresentação: contagem de leucócitos de > 100.000/μℓ, contagem de plaquetas inferior a 50.000/μℓ, CD10 negativo, certas anormalidades cariotípicas, ocorrência de doença antes de 1 ano de idade (que provavelmente ocorreu antes do nascimento) ou depois dos 10 anos e fracasso do tratamento de indução. O fenótipo leucêmico de linfócitos B maduros, em vez de linfócitos B precursores, está associado a um prognóstico mais sombrio.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico laboratorial baseia-se na morfologia, no imunofenótipo e na análise citogenética/genética.

Morfologia

- Sangue: hemograma completo
  - Anemia, moderada a grave
  - Trombocitopenia
  - A contagem de leucócitos costuma estar elevada, com linfocitose e neutropenia, porém cerca de 50% das crianças apresentam contagens de leucócitos < 10.000 na apresentação
  - Em geral, são identificados linfoblastos no esfregaço de sangue periférico
  - Em geral, a medula óssea revela > 50% de linfoblastos. Deve-se obter uma amostra antes de iniciar a terapia para determinar o imunofenótipo, a citogenética e a celularidade global. Uma amostra de sangue periférico pode ser suficiente para esses exames nos casos com contagem elevada de blastos no sangue periférico. Uma vez confirmado o diagnóstico de leucemia, a classificação definitiva do subtipo de LLA-B, com base na imunofenotipagem e análise citogenética, é obrigatória antes de definir o protocolo terapêutico.

Imunofenótipo

- Setenta a 80% dos casos de LLA infantil são da linhagem de células precursoras B. A expressão de marcadores nos linfoblastos leucêmicos não apresenta uma correlação estrita com a maturação linfoide normal. Os linfoblastos da LLA-B são positivos para CD19; CD79a citoplasmático; e CD22, CD24, PAX5 e TdT citoplasmáticos e de superfície. A expressão de CD34, CD10 (antígeno CALLA) e CD20 é variável. Além disso, podem ser encontrados marcadores mieloides CD13 e CD33. O imunofenótipo aberrante serve para identificar doença residual mínima na medula óssea após terapia.
- *Uma classificação simples é apresentada a seguir:*
- Fenótipo de linfócitos B maduros (1 a 2% dos casos em crianças e 5% nos adultos). Imunoglobulinas monoclonais de superfície. Indistinguível do linfoma de Burkitt
- LLA de linfócitos B progenitores em 80 a 85% dos casos de LLA-B infantil. Cerca de 80 a 90% expressam CD10. A maioria exibe um rearranjo dos genes das imunoglobulinas, envolvendo predominantemente o gene IgH. Os diferentes subgrupos baseiam-se em vários marcadores celulares: LLA pró-B (CD10-, ausência de Ig citoplasmática [cIg], LLA de linfócitos B precoce (CD10+, porém sem cIg) e LLA pré-B (CD10+, cIg positiva). O prognóstico dessas várias formas de LLA-B de linfócitos imaturos depende, em grande parte, da etiologia genética, que se reflete nos cariótipos, ou da FISH interfase (ver adiante).

Análise citogenética/genética

- Além do imunofenótipo, são utilizadas as anormalidades citogenéticas e de genética molecular na avaliação do prognóstico e na terapia da leucemia/linfoma linfoblástico de células B. Anormalidades tanto quantitativas quanto estruturais dos cromossomos estão associadas ao prognóstico e influenciam o tratamento
  - t(9.22)(q34;q11.2); BCR-ABL (cromossomo pH) é encontrado em ≤ 25% dos adultos e 3% das crianças. Seu achado indica um prognóstico sombrio em pacientes com leucemia/linfoma linfoblástico de células B, porém os pacientes podem responder a inibidores da tirosinoquinase
  - t(12;21)(p13;q22); tETV6-RUNX1: prognóstico favorável
  - t(1;19)(q23;p13,3); E2A-PBX1: prognóstico intermediário a sombrio
  - Rearranjos do MLL (11q23), mais comumente t(4;11)(q21;q23) com AFF1 (AF4)/MLL e t(11;19)(q23;p13.3) com (MLL: MLLT1(ENL): prognóstico sombrio
  - Rearranjos de IGH (14q32); mais comumente t(8;14)(q24;q32) com MYC-IGH
  - Deleção/rearranjo de 9 p (deleção de CDKN2A); prognóstico favorável nos adultos; possivelmente prognóstico sombrio em crianças
  - Hiperdiploidia (54 a 58 cromossomos, sobretudo quando associados às trissomias combinadas dos cromossomos 4 e 10; apresentam prognóstico mais favorável)
  - Hipodiploidia (os blastos contêm < 45 cromossomos; prognóstico sombrio). Convém assinalar que a

hiperdiploidia pode representar uma duplicação de um clone hipodiploide. Esse clone duplicado ainda confere um prognóstico sombrio. Uma alta hiperdiploidia também pode ser observada em associação a BCR-ABL1 e t(1;9) e apresenta prognóstico sombrio

▼ Além das anormalidades genéticas demonstradas por estudos cromossômicos e de FISH, os arranjos de polimorfismo de nucleotídio único (SNP, *single nucleotide polymorphism*) de alta densidade e os perfis de expressão gênica estão sendo cada vez mais usados para estratificar os pacientes e determinar o prognóstico e os protocolos terapêuticos

▼ Uma vez estabelecido o perfil inicial das células leucêmicas, a informação é usada para estabelecer o efeito da terapia, conforme demonstrado pela presença de doença residual mínima (DRM), que exibe uma boa correlação com os resultados clínicos.

Outras informações

- O LCS pode revelar aumento das proteínas e das células, algumas identificáveis como linfoblastos. Devido à alta incidência de comprometimento das meninges, o exame do LCS faz parte de todos os protocolos
- Os níveis séricos de LDH e a velocidade de hemossedimentação estão elevados
- Pode haver hipercalcemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia por ocasião do diagnóstico, ou pode-se observar o seu desenvolvimento como resultado da terapia
- A síndrome de lise aguda pode desenvolver-se em consequência da terapia.

Leitura sugerida

Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma not otherwise specified. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:168–170.

Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:389–396.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

❑ Definição

A LMA é uma neoplasia hematopoética, que envolve uma proliferação clonal da linhagem mieloide, envolvendo as células-tronco hematopoéticas granulocíticas ou eritroides ou megacariocíticas. Caracteriza-se pela aquisição de mutações somáticas que conferem uma vantagem proliferativa ou de sobrevida às células clonais e comprometem a hematopoese normal. A LMA é uma doença acentuadamente heterogênea, com várias aberrações genéticas.

❑ Classificação

- A classificação da OMS de 2008 orienta a descrição das variantes de LMA nessa seção. A LMA é dividida em seis grupos principais:
  1. LMA com anormalidades genéticas recorrentes: essas anormalidades têm impacto no prognóstico. As mais comuns consistem em anormalidades balanceadas, que criam um gene de fusão que codifica uma proteína quimérica. Os melhores exemplos são: leucemia promielocítica aguda (LPA), LMA com inv (16)(p13.1q22); LMA com t(8.21)(q22;q22).
  2. A LMA com alterações relacionadas com mielodisplasia compreende três subgrupos: a LMA que surge a partir de SMD prévia ou SMD/MPN; a LMA com anormalidade citogenética relacionada com a SMD; e LMA com displasia de múltiplas linhagens. Esse grupo tem prognóstico sombrio.
  3. Neoplasias mieloides relacionadas com a terapia: a leucemia ocorre como complicação tardia da quimioterapia citotóxica ou da radioterapia.
  4. LMA sem outra especificação: casos que não preenchem os critérios dos outros grupos. Esses casos de LMA são classificados, basicamente, pela morfologia e seguem rigorosamente a classificação FAB* exceto pela eliminação da leucemia promielocítica aguda (anteriormente M3).

5. Sarcoma mieloide: tumor mieloide extramedular. Pode preceder a LMA franca ou coincidir com ela.
6. Proliferação mieloide relacionada com a síndrome de Down (SD): os indivíduos com SD apresentam um aumento de 50 a 150 vezes na incidência de LMA nos primeiros 5 anos de vida. Em alguns casos, a leucemia é megacariocítica aguda. Além disso, em 10% dos recém-nascidos com SD, ocorre um episódio *transitório* de mielopoese anormal, que se expressa principalmente como trombocitopenia e leucocitose pronunciada.

❑ Quando suspeitar?

- A LMA é a leucemia aguda mais comum em adultos. Deve-se suspeitar de LMA durante os primeiros meses de vida (os eventos desencadeantes ocorrem *in utero*), em pacientes na meia-idade ou idosos, em indivíduos que estão em estado crítico ou naqueles que apresentam sinais e sintomas inespecíficos que indicam distúrbios pronunciados da hematopoese, como fadiga, mal-estar, infecções, ulcerações das mucosas, sangramento, hipersensibilidade óssea difusa, dor articular e edema
- Outros achados:
  - A esplenomegalia modesta é encontrada em 50% dos casos
  - Não ocorre linfadenopatia. A LMA sistêmica pode ser precedida de massas isoladas (sarcoma mieloide [cloroma]), que consistem em acúmulos de blastos em locais extramedulares.

❑ Achados laboratoriais

Os exames morfológicos, citoquímicos ou imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares, quando disponíveis, devem ser realizados em todos os casos para maximizar o diagnóstico preciso e a classificação do prognóstico.

- Hemograma completo
  - A anemia normocítica normocrômica é um achado universal. Podem ser identificados eritrócitos nucleados no esfregaço de sangue periférico
  - A trombocitopenia é grave na maioria dos casos
  - Leucócitos: a leucocitose com neutropenia é encontrada em mais de 50% dos casos; alguns pacientes podem apresentar leucopenia, sobretudo quando a LMA ocorre após a SMD. Mais de 20% dos leucócitos consistem em blastos. Existem poucos granulócitos de maturação intermediária (mielócitos, metamielócitos, bastões) ou nenhum. Ocorrem bastonetes de Auer em determinados subtipos com diferenciação granulocítica, o que ajuda a estabelecer o diagnóstico, sobretudo ao determinar a etiologia mielógena, e não linfoide, no primeiro exame do esfregaço de sangue periférico do paciente
- O *aspirado e a biopsia de medula óssea* são obrigatórios para análises citoquímica, imunofenotípica, citogenética e genética. A classificação da OMS define a LMA como > 20% de blastos na medula óssea ou no ESP, ou por achados citogenéticos específicos: t(8;21)(q22;q22) RUNX1-RUNX1T1; inv(16)p;(13.1q22); 6(16:16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11; t(15;17)(q24.1;q21.1); e PML-RARA. A medula óssea é hipercelular na maioria dos casos, com predomínio de células progenitoras imaturas (mieloblastos e promielócitos ou monoblastos e promonócitos), dependendo do subtipo de leucemia. A avaliação inicial baseia-se na contagem de 500 células no aspirado. A LMA-eritroleucemia é estabelecida quando > 50% das células precursoras são eritroides, e os mieloblastos representam > 20% das células não eritroides. Uma avaliação cuidadosa dos megacariócitos e do grau de fibrose medular também faz parte dos exames iniciais
- *Coagulograma.* A hemorragia, que constitui uma complicação grave da LMA, costuma ser causada por trombocitopenia grave, complicada por defeitos funcionais das plaquetas. Além disso, pacientes com t(15;17) e promielócitos hipergranulares frequentemente desenvolvem um estado proteolítico semelhante à CID, seja de modo espontâneo ou após a quimioterapia inicial. Acredita-se que o mecanismo envolvido consista na liberação de fator tecidual pelos grânulos dos promielócitos. O TP e o TTP estão prolongados, e os PDF e dímeros D com látex estão elevados; o fibrinogênio, que inicialmente está elevado, diminui de maneira significativa

- É comum a ocorrência de anormalidades metabólicas e eletrolíticas; os pacientes precisam ser monitorados cuidadosamente, em particular durante a quimioterapia de indução. A insuficiência renal de etiologia multifatorial é comum
  - A hiperuricemia constitui a anormalidade bioquímica mais frequente. Também pode ocorrer hiperuricúria
  - Pode haver desenvolvimento da síndrome de lise tumoral durante a quimioterapia de indução. Essa síndrome caracteriza-se pelo rápido desenvolvimento de hiperuricemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia
  - A síndrome de diferenciação da leucemia promielocítica aguda (LPA) (anteriormente síndrome do ácido retinoico) desenvolve-se em 2 a 27% dos pacientes entre 1ª e a 3ª semana após iniciar a terapia com ácido all-trans transretinoico (ATRA) para esse tipo de LMA. Os pacientes mais suscetíveis são aqueles que apresentam hiperleucocitose e nível sérico anormal de creatinina. Foi descrita a ocorrência de acidose láctica em pacientes com LMA
  - A hipopotassemia é comum e pode ser profunda
  - A lisozima é liberada pelas células leucêmicas e pode induzir lesão tubular renal
  - Foi relatada a ocorrência de hipercalcemia e hipocalcemia
  - O nível espuriamente elevado de potássio e os níveis séricos diminuídos de glicose podem resultar de leucócitos circulantes metabolicamente ativos
- O comprometimento do SNC é raro na LMA (5 a 7% dos pacientes). É mais comum em pacientes com clone predominante monocítico, hiperleucocitose e pacientes com menos de 2 anos de idade. Os rearranjos de MLL, inv(16) e cariótipos complexos também podem predispor o indivíduo ao comprometimento do SNC
- A citoquímica, apesar de ter sido bastante útil antigamente, está assumindo um papel secundário na era da classificação e do diagnóstico citogenéticos/genéticos e por imunofenotipagem. Tem atuação quando é conveniente obter um resultado rápido, como na rápida diferenciação da LMA da LLA. Os corantes usados com mais frequência são os seguintes:
  - Mieloperoxidase ou Sudão Negro B: resultado positivo na LMA com maturação, na leucemia mielomonocítica e na eritroleucemia; fortemente positivo na LPA; e negativo na LLA, na LMA minimamente diferenciada, na leucemia monoblástica sem diferenciação e na leucemia megacariocítica
  - Cloroacetato esterase: positiva na LMA com diferenciação e na leucemia mielomonocítica aguda; e resultado negativo na LLA, na LMA sem diferenciação e na leucemia monoblástica aguda e eritroleucemia
  - Esterase inespecífica: positiva (e inibida pelo fluoreto de sódio) na leucemia mielomonocítica ou monoblástica, com ou sem diferenciação; resultado negativo na LLA e na LMA com linhagem granulocítica como principal componente
  - Ácido periódico-Schiff (PAS): o padrão de coloração dos grânulos com PAS pode diferenciar os precursores linfoides dos mieloides (p. ex., grânulos muito grosseiros nos linfoblastos da LLA)
  - A lisozima é positiva na LMA com diferenciação monocítica
- *Imunofenótipo:* os casos de LMA caracterizam-se, em sua maioria, pelos seus imunofenótipos complexos. Observa-se uma grande variação de imunofenótipo, dependendo do subtipo de leucemia. Os blastos são positivos para CD34 (exceto na LPA e em alguns casos com diferenciação monocítica, em que pode haver expressão fraca ou ausência de CD34) e em alguns casos HLA-DR (exceto na LPA) e CD117. As variantes de LMA com diferenciação para o fenótipo granulocítico expressam CD13, CD33, CD15 e CD65. Aquelas com características monocíticas são positivas para CD14, CD4, CD11b, CD11 c, CD64 e CD36. As leucemias megacariocíticas expressam antígenos plaquetários, como CD41 e/ou CD61. O CD2 é expresso em subgrupos de LPA, mais frequentemente na variante microgranular. O CD19 é expresso na LMA com RUNX1-RUNX1T1. Outros antígenos de células T ou B são expressos na leucemia aguda de linhagem ambígua (leucemia aguda de fenótipo misto). Em virtude dessa possibilidade e de seu impacto sobre o

prognóstico (sombrio), o painel de antígenos usado por ocasião do diagnóstico precisa conter múltiplos marcadores mieloides, de células B e T

- As pesquisas *citogenéticas/genéticas moleculares* determinam, em grande parte, o prognóstico e os protocolos terapêuticos e tornaram-se os principais critérios usados pela OMS para a subclassificação da LMA. A citogenética também é de importância crítica para diferenciar a LMA da leucemia mieloide crônica nas crises blásticas. Existem anormalidades citogenéticas específicas observadas apenas na LMA, como t(1;22)(p13;q13). O cariótipo complexo tem sido consistentemente associado a um prognóstico sombrio. Embora a análise citogenética seja essencial para o diagnóstico e a classificação, muitas translocações variantes podem ser detectadas pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), que tem maior sensibilidade e, portanto, é útil para o monitoramento da doença residual. Anormalidades em determinados genes, como mutações no FLT3, nucleofosfina (NMP1) e KIT de CEBPA, bem como os perfis de expressão gênica, conferem significado ao prognóstico. O perfil de expressão gênica leva a subclassificações adicionais da LMA, com implicações prognósticas e terapêuticas. Em última análise, espera-se o aparecimento de uma classificação com base na proteômica
  - Ocorre LMA com t(8;21)(q22;q22) com fusão de RUNX1-RUNX1T1 em, aproximadamente, 5% dos casos de LMA. Em geral, apresenta maturação da linhagem dos neutrófilos, acomete uma população mais jovem e pode manifestar-se como sarcomas mieloides. Apresenta uma boa resposta à quimioterapia
  - A LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22), com fusão dos genes CBFB e MYH11, apresenta diferenciação monocítica e granulocítica e eosinófilos anormais na medula óssea. Esse rearranjo pode dificultar a detecção sem FISH ou PCR. É importante alertar o laboratório de citogenética se houver suspeita dessa variante. Os sarcomas mieloides podem estar presentes por ocasião do diagnóstico ou na recidiva. Essa variante representa 5 a 8% dos casos de LMA. Os pacientes respondem de modo satisfatório à quimioterapia
  - A leucemia promielocítica aguda (LPA) com t(15;17)(q24;q21), com translocação do receptor alfa do ácido retinoico PML-RARA. Representa 5 a 8% das leucemias agudas. O uso da análise FISH para *diagnóstico rápido* pode ser útil para a instituição precoce da terapia com ATRA, junto a uma antraciclina.

    Existem duas variantes de LPA: a maioria (considerada com LPA típica), que apresenta promielócitos hipergranulares, muitos contendo grandes bastonetes de Auer, com alta incidência de CID aguda; e a LMP microgranular (variante), que exibe núcleos bilobulados e contagem de leucócitos muito alta. A LPA forneceu o primeiro paradigma de terapia direcionada para alvos moleculares, a terapia com ATRA. Translocações RARA variantes podem ser detectadas pela citogenética clássica e FISH, e a sua diferenciação é importante, visto que nem todas as variantes respondem ao ATRA. O prognóstico é mais favorável em todos os subtipos de LMA quando tratados imediatamente com ATRA e com uma antraciclina.
    - LMA com t(9;11)(p22;q23); o gene MLL no cromossomo 11q23 está envolvido em várias translocações com diferentes genes parceiros, mais comumente em associação a MLLT3 no cromossomo 9p22. Com mais frequência, a morfologia é monocítica ou mielomonocítica. É detectada em 9 a 12% dos casos de LMA pediátrica e em 2% dos casos de LMA do adulto. O prognóstico é intermediário; outros rearranjos de MLL tendem a apresentar um prognóstico mais sombrio.
    - LMA com t(6;9)(p23;q34); ocorre fusão de DEK no cromossomo 6 com NUP214 (CAN) no cromossomo 9. Pode exibir características displásicas monocíticas, basofílicas ou de múltiplas linhagens. Incidência: 0,7 a 1,8% dos casos de LMA. Apresenta uma contagem de leucócitos mais baixa que a de outras LMA e pancitopenia. Prognóstico sombrio.
    - A LMA com inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) com rearranjo dos genes EVII e RPN1 pode manifestar-se *de novo* ou evoluir a partir da SMD, com contagens de plaquetas normais ou elevadas e megacariócitos atípicos na medula óssea. Constitui 1 a 2% de todos os casos de

LMA. É comum haver morfologia displásica das três linhagens; trata-se de uma doença agressiva com sobrevida de curta duração.

- LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13;q13). Há fusão dos genes RBM15-MKL1. Trata-se de uma leucemia muito rara que ocorre em lactentes e crianças pequenas. Há hepatoesplenomegalia pronunciada.
- A LMA com alterações relacionadas com a SMD pode exibir cariótipos complexos, anormalidades não balanceadas, como –7/7q– ou –5/5q–, ou anormalidades balanceadas.
- Em > 90% dos casos, as neoplasias mieloides relacionadas com terapia apresentam cariótipos anormais. Aproximadamente 70% dos pacientes exibem aberrações cromossômicas não balanceadas, principalmente perda completa ou parcial dos cromossomos 5 e/ou 7, frequentemente em associação a outras anormalidades cromossômicas.

■ *Genética molecular:* além das mutações genéticas com anormalidades citogenéticas descritas anteriormente, as mutações de genes específicos também são comuns e podem ocorrer em casos com ou sem anormalidades citogenéticas detectáveis. As mutações em FLT3 (tirosinoquinase 3 relacionada com FMS) e NPM1 (nucleofosmina) têm importância prognóstica particular. Nos casos com cariótipo normal, o FLT3-ITD (duplicação em série interna) apresenta um prognóstico desfavorável, enquanto a mutação NPM1 é considerada favorável. De modo semelhante, a mutação CEBPA (CCAAT/proteína de ligação intensificadora α) com cariótipo normal é considerada favorável

■ O monitoramento da doença residual mínima (DRM) continua sendo um campo ativo de pesquisa. A DRM é definida como qualquer doença mensurável ou células leucêmicas detectáveis acima de determinado nível limiar. O achado de DRM após terapia intensiva afeta a sobrevida de maneira negativa. Atualmente, metade dos pacientes com LMA carece de um alvo molecular apropriado para monitoramento da DRM. Para os pacientes que apresentam um alvo apropriado, a citometria de fluxo de múltiplos parâmetros pode ser aplicada a pesquisas com sangue periférico. Existem protocolos desenvolvidos para a LMA pediátrica mas não para adultos com a doença.

Leitura sugerida

Arber DA, Brunning RD, LeBeau MM *et al*. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:110–123. (See also pp. 124–144.)

Grossmann V, Schnittger S, Kohlmann A *et al*. A novel hierarchical prognostic model of AML solely based on molecular mutations. *Blood*. 2012; 120:2963–2972.

Paietta E. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia: coming of age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:35–42.

Walter RB, Othus M, Burnett AK *et al*. Significance of FAB subclassification of “acute myeloid leukemia, NOS” in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*. 2013; 121:2424–2431.

LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO DE CÉLULAS T

❑ Definição

A leucemia/linfoma linfoblástico de células T (LLA-T) é uma neoplasia de linfoblastos comprometidos para a linhagem de células T. O termo linfoma é preferido a leucemia quando a manifestação inicial consiste em um tumor, em vez de comprometimento do sangue periférico. A incidência de LLA-T em crianças com LLA varia de 10 a 15% e, nos adultos, de 20 a 25%.

❑ Quando suspeitar?

A apresentação assemelha-se à da leucemia/linfoma linfoblástico de células B (ver p. 202), porém o comprometimento extramedular é mais predominante, com ocorrência frequente de massas tímicas no mediastino anterior e massas no SNC.

❑ Achados laboratoriais

- Hemograma: (ver leucemia/linfoma linfoblástico de células B na p. 202; todavia, observa-se uma leucocitose mais pronunciada na apresentação)
- Imunofenótipo: o CD3 é específico da linhagem T. Os linfoblastos são TdT positivos e expressam CD1a, CD2, CD4, CD5, CD7 e CD8 em graus variáveis. O CD10 também pode ser positivo
- Genética molecular: o rearranjo clonal do gene do receptor de células T (TCR) quase sempre está presente
- Citogenética: são encontrados cariótipos anormais em 50 a 70% dos casos. A anormalidade recorrente mais comum envolve os *loci* TCR alfa e delta em 14q11.2.

Leitura sugerida

Borowitz MJ, Chan JKC. T lymphoblastic leukaemia/lymphoma. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:176–178.



LEUCEMIAS CRÔNICAS*

LEUCEMIA MIELÓGENA CRÔNICA

[Ver Neoplasias mieloproliferativas.]

LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÔNICA (LEC) E SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA (SHE)

❑ Definição

A LEC é uma doença mieloproliferativa clonal rara, caracterizada pela produção excessiva de eosinófilos. Deve ser diferenciada da síndrome hipereosinofílica, da eosinofilia reativa ou de outras leucemias com eosinofilia predominante. Pode sofrer transfusão blástica. A SHE é definida como eosinofilia persistente (> 6 meses de duração) de mais de 1.500 eosinófilos/mℓ sem doença demonstrável, passível de causar eosinofilia, sem população anormal de linfócitos T e sem evidências de outro distúrbio mieloide clonal. Leva à lesão dos órgãos-alvo, devido ao papel pró-inflamatório dos eosinófilos; qualquer órgão pode ser acometido. Sem tratamento, a síndrome hipereosinofílica é fatal.

- Eosinofilia persistente no sangue periférico (≥ 1.500/μℓ)
- Mieloblastos < 20% no sangue periférico ou na medula óssea; não há nenhuma característica citogenética diagnóstica de LMA
- Nenhuma evidência de outras neoplasias mieloproliferativas ou SMD/MPN
- Ausência de rearranjo do gene BCR-ABL1
- Ausência de rearranjos dos genes PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1
- Evidências de clonalidade nas análises citogenéticas ou moleculares, ou células blásticas > 2% no sangue periférico ou > 5% na medula óssea.

❑ Neoplasias com eosinofilia e anormalidades de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR2

Envolvem o rearranjo do gene da tirosinoquinase. Os rearranjos PDGFRA e PDGFRB são comuns na LEC; podem ser detectados rearranjos PDGFRB na análise citogenética de rotina; o PDGFRA costuma ser crítico e exige a realização de FISH para sua detecção.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes com eosinofilia por mais de 6 meses. Sinais e sintomas presuntivos de comprometimento orgânico, sobretudo cardíaco ou neurológico.

❑ Achados laboratoriais

- Hemograma completo na LEC:
  - Eosinofilia, com eosinófilos principalmente maduros; a contagem de leucócitos costuma ser < 25.000/μℓ, mas pode alcançar > 90.000, com raras formas imaturas
  - Anemia leve em 50% dos pacientes; trombocitopenia em um terço dos casos; pode-se encontrar também trombocitose
  - Aumento na contagem de eosinófilos imaturos ou de aspecto displásico
- Medula óssea:
  - Medula hipercelular com 25 a 75% de eosinófilos e aumento dos precursores eosinofílicos; ausência de fibrose por reticulina
  - Hiperplasia com aumento de eosinófilos anormais e precursores eosinofílicos
  - A mutação mais comum associada à variante mieloproliferativa da *SHE* é a que apresenta a tirosinoquinase de fusão FIPIL1/PDGFRA
  - A F/P é citogenicamente críptica e exige FISH para sua detecção. Os pacientes com esses marcadores genéticos respondem a inibidores da tirosinoquinase, como mesilato de imatinibe, e são considerados e classificados como entidades separadas
  - *LEC:* podem ser demonstradas certas anormalidades clonais, envolvendo, com mais frequência, os cromossomos 5, 7, 8 (a síndrome de 8 p11), 10, 15 ou 17. A entidade mais bem definida na LEC é t(5;12)(q33;p13), que envolve o PDGFRB. Na ausência de anormalidades clonais, o diagnóstico é mais difícil, e pode-se considerar a síndrome hipereosinofílica
- Interleucina 5: produção excessiva em alguns pacientes
- Os níveis elevados de troponina sugerem comprometimento cardíaco pela SHE.

Leitura sugerida

Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 2009;114:3736–3741.

Oliver JW, Deol I, Morgan DL *et al*. Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998; 107:111–117.

Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80:75–83.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC)/LINFOMA DE PEQUENOS LINFÓCITOS (LPL)

❑ Definição

A LLC/LPL consiste em uma proliferação clonal de evolução indolente de linfócitos B maduros, que leva ao acúmulo dessas células no sangue periférico, na medula óssea, no baço e nos linfonodos. A LLC de células B é considerada idêntica (uma doença em diferentes estágios) à neoplasia de células B maduras, o linfoma de pequenos linfócitos (LPL), um linfoma não Hodgkin indolente. O LPL por si só refere-se aos casos não leucêmicos. Essa seção irá discutir a LLC/LPL como uma única entidade.

❑ Quando suspeitar?

Indivíduos que apresentam linfocitose absoluta persistente (com duração de, pelo menos, 3 meses) de ≥ 5.000/μℓ, frequentemente com linfadenopatia e esplenomegalia. O paciente pode ser assintomático, ou pode apresentar sintomas relacionados com anemia, neutropenia ou imunodeficiência, porém raramente com sangramento.

Na ausência de comprometimento do tecido extramedular, é preciso haver ≥ 5.000/μℓ de linfócitos monoclonais com fenótipo de LLC no sangue periférico para o estabelecimento do diagnóstico de LLC. A LLC/LPL é mais comum em pacientes com > 55 anos de idade, mas também pode ser encontrada em indivíduos jovens.

❑ Diagnóstico

A maneira mais simples de estabelecer o diagnóstico de LLC é por citometria de fluxo, na qual o achado de um clone de linfócitos B maduros com imunofenótipo característico confirma o diagnóstico (ver adiante para mais detalhes).

❑ Achados laboratoriais

- Hemograma completo
  - A anemia, quando presente, é normocítica normocrômica e indica uma doença avançada. Em alguns casos, é autoimune, com teste de Coombs direto positivo. Se a etiologia da anemia for autoimune, a anemia em si não classifica a doença como de estágio avançado. A anemia hemolítica autoimune também pode surgir como complicação da terapia com análogos da purina
  - A contagem de plaquetas está diminuída na doença avançada. Em certas ocasiões, existe um componente autoimune para a trombocitopenia (PTI). Nesses casos, o exame de medula óssea revela uma contagem normal de megacariócitos. Se a trombocitopenia for exclusivamente de etiologia imune, não indica doença avançada
  - A contagem de leucócitos está aumentada, normalmente para 50.000 a 250.000/μℓ, com > 90% de linfócitos. A neutropenia indica doença progressiva, a não ser que seja o resultado da terapia. Recentemente, foi descrita uma entidade de linfocitose B monoclonal, que se refere ao achado de linfócitos B monoclonais em pacientes com contagens absolutas de linfócitos inferiores 5.000/μℓ. A LBM é mais bem detectada por análise de sangue periférico por citometria de fluxo, na ausência de história de leucemia de linfócitos B ou outra doença linfoproliferativa relacionada. Alguns desses pacientes podem evoluir finalmente para a LLC típica, o que exige acompanhamento rigoroso
  - Na LLC/LPL estável, os linfócitos são pequenos, com cromatina agregada, nucléolos indistintos e citoplasma escasso. As células-fantasma são numerosas; seu achado sugere LLC/LPL, mesmo se a contagem de leucócitos não estiver acentuadamente elevada. Contagens crescentes de linfócitos (tempo de duplicação dos linfócitos em < 1 ano) ou a ocorrência de uma porcentagem aumentada de prolinfócitos indicam doença progressiva
- *Medula óssea:* a aspiração e a biopsia de medula óssea raramente são necessárias para o diagnóstico. A biopsia de medula óssea pode revelar um padrão de infiltração nodular, intersticial, nodular e intersticial combinada ou difusa pelos linfócitos. Com o passar do tempo, ocorre substituição progressiva das séries eritroide, mieloide e megacariocítica por linfócitos
- *Biopsia de linfonodos:* os achados histopatológicos são idênticos na LLC e no LPL. Os linfonodos mostram uma arquitetura nodal difusamente apagada, com áreas pálidas que correspondem aos centros de proliferação em uma base escura de pequenas células. As células na proliferação consistem, em sua maioria, em pequenos linfócitos não clivados com cromatina condensada, núcleos redondos e, em certas ocasiões, um único nucléolo pequeno. Observa-se uma mistura de prolinfócitos e paraimunoblastos habitualmente aglomerados em centros de proliferação. O índice de proliferação é baixo
- *A análise do imunofenótipo, normalmente por citometria de fluxo, constitui um componente essencial para o diagnóstico de LLC.* Um importante critério para o diagnóstico de LLC consiste na demonstração de clonalidade dos linfócitos B circulantes. A citometria de fluxo revela a expressão dos antígenos associados às células B CD19, CD20 (fraco), CD22, CD23, CD43, CD79a e CD11 c (fraco). A ciclina D1, o CD10, o FMC7, o CD79b e o CD103 são negativos; o CD5, um antígeno associado às células T, está *uniformemente presente nas células da LLC/LPL.* As células do linfoma de células do manto (Tabela 6.3) também são positivas para CD5. A coloração para IgM/κ ou IgM/λ de superfície (o que representa o clone anormal) é pouco brilhante. A avaliação da doença residual mínima na remissão hematológica após a terapia é determinada por citometria de fluxo multicolorida e comparada com o padrão inicial
- *Citogenética*: podem ser detectadas anormalidades cromossômicas na maioria dos casos de LLC, sobretudo com o uso recente de oligonucleotídios ricos em CpC como mitógeno em cultura celular. As anormalidades comuns são trissomia do 12, deleção 11q22-23 (ATM), deleção 13q14.3, deleção 17 p13 (TP53) e deleção 6q21. Com frequência, a deleção de 13q é citogeneticamente críptica e exige detecção por

FISH. As outras deleções também podem ser crípticas e tipicamente são incluídas em um painel de FISH para a LLC.

- *Marcadores prognósticos*
  - A expressão nas células leucêmicas de ZAP-70, CD38 e de uma região variável das cadeias pesadas de imunoglobulina não mutação está associada à doença progressiva. Devido à falta de padronização metodológica, não se recomenda, atualmente, o uso de ensaios para mutação das imunoglobulinas
  - As análises citogenéticas classificam o prognóstico da seguinte maneira (por ordem decrescente de sobrevida): deleção isolada de 13q14.3 (melhor sobrevida), cariótipos normais, trissomia do 12 (o valor prognóstico da trissomia do 12 não está bem esclarecido, porém até o momento é considerado intermediário), deleção de 11q/ATM e deleção de 17 p/p53 (menor sobrevida)
- Os *estudos de genômica* poderão emergir no futuro como as melhores ferramentas para determinar a evolução clínica da LLC/LPL. A complexidade genética está associada a doença agressiva. A perda ou a mutação de TP53 (um gene supressor tumoral) faz com que os pacientes sejam incluídos no grupo de prognóstico de maior risco. A infrarregulação de miR-29 c e miR-223, e, possivelmente, outros microRNA, foi associada a um prognóstico adverso. A MiR34a indica resistência à quimioterapia. Trata-se de uma área em rápido desenvolvimento. A integração das mutações genômicas e lesões citogenéticas melhoram a acurácia da previsão de sobrevida na LLC
- *Imunoglobulinas séricas:* ocorre desenvolvimento de hipogamaglobulinemia, que evolui conforme a doença se torna mais avançada. Em 5% dos pacientes, identifica-se uma proteína monoclonal, normalmente da mesma classe da imunoglobulina de superfície da membrana
- Os níveis de LDH, de beta-2 microglobulina e de timidina quinase estão elevados em mais da metade dos pacientes. Seu aumento acompanha um agravamento do prognóstico.

Tabela 6.3 Marcadores imunofenotípicos diferenciais para quatro doenças linfoproliferativas crônicas.

Marcador	LLC/LPL	LPL-B	LCP	Linfoma de células do manto
Imunoglobulina de superfície	Pouco brilhante	Brilhante	Positiva	Brilhante
CD5	+	±	–	+
CD11 c	Fracamente +	–	+	–
CD22	+	–	+	+
CD103	–	–	+	–
CD23	+	–	–	–
CD25	–	–	+	+
TRAP	–	–	+	–

LPL-B, leucemia prolinfocítica; LLC, leucemia linfocítica crônica; LCP, leucemia de células pilosas; LPL, linfoma de pequenos linfócitos; TRAP, fosfatase ácida resistente ao tartarato.

Transformação

- A transformação mais comum reflete-se por um aumento progressivo dos prolinfócitos. Quando ≥ 55% dos linfócitos leucêmicos adquirem características de prolinfócitos, a doença passa a ser conhecida como leucemia prolinfocítica (ver adiante). Indica prognóstico grave
- A síndrome de Richter é uma transformação agressiva da LLC/LPL observada em 2 a 8% dos pacientes. O linfoma difuso de células B grandes constitui a histologia mais comum. Esse linfoma pode originar-se do clone da LLC; todavia, em certas ocasiões, representa um clone independente. É considerado um linfoma

muito agressivo; entretanto, um estudo recente de grande porte demonstrou uma heterogeneidade genética e constatou que a sobrevida pode variar de poucas semanas até 15 anos.

Leitura sugerida

Gribben JG. How I treat chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2010;115:187–197.

Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJM *et al*. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359:575–583.

Rossi D, Rasi S, Spina V *et al*. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013; 121:1403–1412.

Rossi D, Spina V, Deambrogy C *et al*. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011; 117:3391–3401.

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA (LPL) DOS SUBTIPOS DE CÉLULAS B E T

❑ Definição

A LPL de células B é uma doença linfoproliferativa clonal, agressiva e rara, composta principalmente de linfócitos de células B. Acomete o sangue periférico, a medula óssea e o baço. A LPL de células T é ainda mais rara e não será discutida de modo mais pormenorizado.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes que apresentam esplenomegalia proeminente, porém sem linfadenopatia, sintomas B e contagens de leucócitos > 100.000, constituídos quase exclusivamente de linfócitos de aspecto anormal, frequentemente com anemia e trombocitopenia. Alguns pacientes apresentam história de LLC/LPL que, em certas ocasiões, se transforma em LPL de células B.

❑ Achados laboratoriais

- *Hemograma completo*: 50% dos pacientes apresentam anemia e trombocitopenia
- O *esfregaço de sangue periférico* apresenta uma população densa e "prolinfócitos" de tamanho médio/grande, com cromatina moderadamente condensada e um único nucléolo vesicular proeminente. Os prolinfócitos devem ultrapassar 55% dos linfócitos, porém alcançam frequentemente > 90%
- A *medula óssea* está infiltrada por prolinfócitos em um padrão intersticial
- Os *linfonodos* podem exibir nodularidade pouco definida, porém não há centros de proliferação
- *Imunofenótipo*
  - Os prolinfócitos expressam IgM e IgD de superfície brilhante e CD20 brilhante (ver Tabela 6.3), bem como CD19, CD20, CD22, CD79a e b e FMC7
  - A expressão de CD5 e CD23 é fraca ou ausente. O CD25, CD11c e o CD103 são negativos
  - Ocorre expressão de ZAP 70 e CD38 em metade dos casos
- *Citogenética.* Existem poucos estudos disponíveis. Os casos com t(11;14)(13;q32) são considerados como variantes leucêmicas do linfoma de células do manto. De modo semelhante, as anormalidades comuns na LLC, como as deleções em 6q 11q (ATM), 13q e 17p (TP53), são consideradas evidências de progressão a partir da LLC. As análises moleculares de p53 detectam mutações em mais da metade dos casos.

Leitura sugerida

Campo E, Catovsky D, Montserrat E *et al*. B-cell prolymphocytic leukaemia. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:183–184.

TRICOLEUCEMIA

❑ Definição

A tricoleucemia, ou leucemia de células pilosas (LCP), é uma rara neoplasia linfoproliferativa de células B indolentes, caracterizada pelo acúmulo de pequenos linfócitos B maduros com citoplasma abundante e projeções pilosas. A doença apresenta uma razão entre homens e mulheres de 4:1-3:1.

❑ Quando suspeitar?

Indivíduos que apresentam plenitude abdominal, devido à esplenomegalia, e fadiga, fraqueza e perda de peso. Devido à ocorrência de citopenias graves, alguns pacientes podem apresentar infecções ou sangramento excessivo.

❑ Achados laboratoriais

- *Hemograma completo:*
  - A anemia e a trombocitopenia são comuns e devem-se, em parte, à infiltração da medula óssea e, em parte, ao hiperesplenismo
  - A contagem de leucócitos costuma estar diminuída na apresentação; todavia, pode estar também aumentada se os linfócitos anormais estiverem elevados. Os pacientes podem apresentar neutropenia e monocitopenia
  - Em geral, no esfregaço de sangue periférico, 10 a 90% dos linfócitos exibem projeções citoplasmáticas (pilosas). Os nucléolos não são visíveis. Dez por cento dos pacientes apresentam leucocitose pronunciada, com predomínio de células pilosas
- *Medula óssea:*
  - É difícil obter um aspirado, devido à fibrose por reticulina
  - A biopsia revela medula hipercelular, com infiltração difusa e intersticial por células pilosas, em um padrão frouxo e amplamente espaçado característico, com uma borda de citoplasma bem definida, deixando uma zona clara ao redor das células, que assumem uma aparência de "ovo frito". As projeções pilosas não são claramente visualizadas na amostra de biopsia. Não são observados nucléolos. Não ocorre comprometimento paratrabecular. Em alguns pacientes, pode haver medula hipocelular, que pode lembrar a anemia aplásica. A coloração para reticulina revela um aumento moderado a acentuado de fibras de reticulina
- *Baço e linfonodos:* as células leucêmicas são encontradas na polpa vermelha, com infiltração dos cordões e seios, enquanto a polpa branca está atrófica. Há formação de máculas angiomatosas
- *Citoquímica*: a fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) é sempre positiva (ver Tabela 6.3) nos leucócitos afetados. É necessário um esfregaço de sangue periférico ou um aspirado de medula óssea. A positividade aparece como granulosidade citoplasmática. Hoje em dia, é raramente realizada, tendo sido substituída pelas análises mais específicas de citometria de fluxo
- *Citometria de fluxo*
  - A citometria de fluxo (ver Tabela 6.3) é positiva para CD19, CD20 (brilhante), CD22, CD25, CD11c, CD103 e, frequentemente, anexia A1 e CD123. A ciclina D1 é fracamente positiva. As células pilosas carecem da expressão de CD10, CD5, CD21 e CD23. A imunoglobulina de superfície é positiva
  - A variante de células pilosas é negativa para CD25 e CD123. Essa distinção é importante terapeuticamente
- *Genética molecular:* a análise dos genes das regiões variáveis das imunoglobulinas revela mutações somáticas na maioria dos casos. Estudos recentes sugerem que a maioria dos casos apresenta mutações de BRAF. Entretanto, as análises genéticas ainda não foram incorporadas nos critérios diagnósticos para a tricoleucemia
- *Cariótipo:* não são encontradas anormalidades cariotípicas consistentes. Podem-se detectar anormalidades de 5q
- *A variante de leucemia de células pilosas* não é mais considerada como subtipo de LCP, porém como uma entidade linfoproliferativa distinta. Essa variante está associada a leucocitose extrema, com características morfológicas entre a LCP e a leucemia prolinfocítica.

Leitura sugerida

Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood*. 2010; 115:21–28.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA GRANULAR DE CÉLULAS T

❑ Definição

A leucemia linfocítica granular de células T (LLG-T) é uma doença clonal de grandes células *natural killer* (NK) granulares. Caracteriza-se por aumento persistente (> 6 meses) da contagem de grandes linfócitos granulares (GLG) clonais do sangue periférico, habitualmente entre 2.000 e 20.000/μℓ (a contagem absoluta de GLG nos indivíduos normais é de 2 a 400), sem causa claramente identificada, esplenomegalia e citopenias. As LLG-T podem estar associadas a outras doenças, como anemia refratária ou outros distúrbios hematológicos.

❑ Quando suspeitar?

Paciente de meia-idade ou idoso com neutropenia e/ou anemia, além de linfocitose do sangue periférico e esplenomegalia moderada. O paciente pode permanecer assintomático, por longos períodos de tempo, ou sofrer repetidas infecções bacterianas. Se a contagem total de linfócitos não estiver elevada, pode-se suspeitar da doença se houver uma contagem elevada de GLG no exame do esfregaço de sangue periférico.

❑ Achados laboratoriais

- *Hemograma completo*
  - Eritrócitos: ocorre anemia em 50% dos pacientes, ocasionalmente com macrocitose oval
  - Leucócitos: detecta-se neutropenia na maioria dos pacientes. A contagem de GLG está aumentada; essas células são grandes, com citoplasma abundante contendo grânulos azurófilos finos ou grosseiros e núcleo reniforme ou redondo
  - Encontra-se trombocitopenia em, aproximadamente, 20% dos pacientes
- A *medula óssea* pode revelar infiltração difusa por GLG, porém a magnitude do comprometimento é variável
- *Imunofenótipo:* a maioria dos casos de leucemia LLG-T apresenta um perfil de células T citotóxicas, com CD3, CD8, CD16, CD57 e receptor de células T (TCR) alfa/beta positivos. É comum haver diminuição ou perda da expressão de CD5 e/ou CD7. As células da LLG-T também podem expressar CD2, CD45RA e receptor beta da IL-2 (CD122)
- Os *testes moleculares* ajudam a definir a doença pelo achado de rearranjo do gene do TCR. A tecnologia em desenvolvimento identificou diversos genes cuja expressão é ativa nos linfócitos T da LLG, porém silenciosa nos linfócitos T normais
- A *citogenética* não revela anormalidades cariotípicas consistentes; a deleção de 6q pode ser a mais comum
- A *eletroforese das proteínas séricas* revela hipergamaglobulinemia em 50% dos pacientes, raramente gamopatia IgG monoclonal
- *Achados sorológicos:* é comum a detecção de fator reumatoide (FR) positivo, e, em metade dos casos, são observados anticorpos antinucleares e imunocomplexos circulantes.

Leitura sugerida

Zhang D, Loughran TP. Large granular lymphocytic leukemia: molecular pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:652–659.

LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÔNICA

❑ Definição

Trata-se de uma doença mieloproliferativa rara, em que as células predominantes no sangue periférico consistem em

granulócitos maduros.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes com neutrofilia persistente, nos quais é descartada a possibilidade de infecção crônica, neoplasia ou processo inflamatório. Quadro clínico de esplenomegalia e hepatomegalia de etiologia desconhecida. Ocorre sangramento mucocutâneo em 25 a 30% dos pacientes. Devem-se descartar a policitemia vera, a mielofibrose primária e a trombocitemia essencial.

❑ Achados laboratoriais

- *Hemograma completo:* caracterizado por leucocitose persistente (contagem de leucócitos ≥ 2.500 × 10^9/μℓ), devido à neutrofilia (os neutrófilos segmentados e bastões representam > 80% dos leucócitos). Os granulócitos imaturos constituem < 10% no esfregaço de sangue periférico. A hemoglobina e a contagem de plaquetas estão normais no início da doença, porém ocorre desenvolvimento de anemia e trombocitopenia com a evolução da doença
- *Medula óssea:* hipercelular com aumento dos neutrófilos maduros, porém com < 5% de mieloblastos
- *Citogenética e análise genética:* nenhum arranjo de BCR-ABL1, PDGFRA, PDGRFB ou FGFR1.

Leitura sugerida

Bain BJ, Brunning RD, Vardiman JW *et al*. Chronic neutrophilic leukaemia. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.



DOENÇAS DE MÚLTIPLAS LINHAGENS*

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

❑ Definição

As neoplasias mieloproliferativas (NMP) crônicas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios malignos clonais, que surgem de mutações nas células-tronco/progenitores hematopoéticos. A hiperexpansão clonal leva a uma expansão mieloide terminal, que se reflete por várias combinações de eritrocitose, leucocitose, trombocitose, hipercelularidade/fibrose da medula óssea e esplenomegalia. As células progenitoras têm uma predisposição a sofrer transformação terminal em células blásticas leucêmicas. As três NMP não leucêmicas mais comuns são a policitemia vera, a trombocitemia essencial e a mielofibrose primária. Essas NMP caracterizam-se por dominância clonal e aumento desregulado, na circulação, de eritrócitos, leucócitos ou plaquetas, em cada linhagem isoladamente ou em combinação. Desse modo, surgem desafios diagnósticos, devido à superposição das manifestações cínicas e laboratoriais desses três distúrbios (mimetismo fenotípico). Esse mimetismo foi ainda mais ampliado pela descoberta de uma mutação comum (*V617F*) em *JAK2*, que pertence à família Janus das tirosinoquinases.

- As *biopsias de medula óssea* são valiosas para distinguir as várias NMP, bem como para monitorar a evolução da doença ou o efeito do tratamento. Após a descoberta de mutações em genes fundamentais, o diagnóstico das NMP tornou-se tanto morfológico quanto citogenético/molecular.

❑ Classificação

- Segue-se a classificação revisada da OMS (2008) das NMP, que inclui as NMP clássicas e as formas atípicas:
  - Leucemia mielógena crônica, BCL-ABL + [t(9;22)]
  - Leucemia neutrofílica crônica
  - Policitemia vera
  - Mielofibrose primária
  - Trombocitemia essencial
  - Leucemia eosinofílica crônica, não classificada de outra maneira

- Mastocitose (que não será discutida de modo mais pormenorizado em virtude de sua raridade)
- *NMP atípicas:* neoplasia mieloproliferativa, não classificável. Essas condições contemplam os distúrbios mieloides crônicos que, atualmente, não são classificáveis como pertencentes às NMP clássicas ou síndromes mielodisplásicas

- A abordagem diagnóstica dessas entidades será apresentada separadamente, em cada título.

Leitura sugerida

Spivak JL. Narrative review: thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: the phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Ann Intern Med*. 2010; 152:300–306.

LEUCEMIA MIELÓGENA CRÔNICA (LMC)

❑ Definição

A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa, caracterizada por produção desregulada e proliferação descontrolada a partir de uma célula-tronco pluripotencial anormal na medula óssea. Está consistentemente associada à fusão dos genes BCR-ABL1. Resulta em aumento da contagem de células mieloides e, em menor grau, de células eritroides e plaquetas no sangue periférico, com acentuada hiperplasia na medula óssea. A LMC é induzida por um gene quimérico, que resulta da fusão do gene ABL1 no cromossomo 9 com o gene BCR no cromossomo 22, levando à formação de um novo gene de fusão específico de leucemia, o qual codifica uma proteína constitucionalmente ativada, a tirosinoquinase. O cromossomo Filadélfia (Ph) é o cromossomo 22 anormal, indicando os 95% dos casos em que a translocação entre os cromossomos 9 e 22 é equilibrada.

Sem tratamento, a LMC evolui da fase crônica para a leucemia aguda (transformação blástica) dentro de 3 a 5 anos, frequentemente com uma fase "acelerada" intermediária. Pode também estar presente na fase acelerada ou blástica, quando diagnosticada pela primeira vez.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes nos quais se constata leucocitose mieloide, porém sem outra explicação. Pacientes que apresentam fadiga, anorexia, perda de peso, sudorese excessiva, saciedade precoce, plenitude abdominal devido à esplenomegalia e episódios de sangramento.

❑ Achados laboratoriais

Fase crônica

- *Hemograma completo:*
    - A contagem de leucócitos está acentuadamente elevada, alcançando habitualmente 50.000 a 300.000/μℓ, com predomínio de neutrófilos, bastões, metamielócitos e mielócitos. A porcentagem maior de mielócitos do que de metamielócitos (hiato leucêmico ou protuberância de mielócitos) é um achado clássico. Os blastos representam menos de 2% das células. Quase sempre há basofilia. Pode ocorrer também eosinofilia. A monocitose absoluta costuma ser observada, porém a contagem absoluta de linfócitos apresenta-se normal
    - O hematócrito e a Hb podem estar normais ou discretamente diminuídos ou elevados; quando presente, a anemia é normocítica normocrômica. Em geral, são observados normoblastos no esfregaço de sangue periférico. A contagem de reticulócitos é < 3%
    - As plaquetas podem estar normais; todavia, em aproximadamente 50% dos casos, as contagens estão elevadas. Em certas ocasiões, a contagem de plaquetas pode estar diminuída, sobretudo à medida que a doença evolui. Grandes plaquetas (megatrombócitos) podem ser proeminentes
- *Medula óssea*
    - Hiperplásica, com aumento principalmente da linhagem mielocítica, com aumento da razão mieloide-eritroide
    - Os mieloblastos constituem < 5%. Ocorre aumento dos basófilos e dos eosinófilos, incluindo formas

imaturas. Os megacariócitos podem estar aumentados. Em geral, há pequenos megacariócitos com núcleos hipolobulados. Com frequência, ocorrem aumentos na fibrose por reticulina e vascularidade

- *Citogenética*

  A demonstração de t(9,22)(q34;q11) envolvendo os genes BCR-ABL1 constitui o padrão de referência para o diagnóstico. Aproximadamente 5% dos pacientes com LMC não apresentam o t(9;22) na cariotipagem, porém exibem a fusão dos genes BCR-ABL1 por FISH ou por técnicas de PCR em tempo real.* Os pacientes podem exibir translocações complexas variantes envolvendo outro cromossomo ou outras translocações crípticas, porém todas resultam na formação do cromossomo Ph, com o rearranjo BCR-ABL1. Os pacientes cujas células carecem de evidência de fusão dos genes BCR-ABL1 por FISH ou RT-PCR não apresentam LMC. A mutação V617F JAK2 está ausente
- *Imunocorantes*: fosfatase alcalina leucocitária (neutrofílica) (LAP) (NAP). Não é necessário o achado de níveis baixos de LAP ou sua ausência para o diagnóstico em pacientes positivos para o cromossomo Filadélfia. Entretanto, pode ser útil para a rápida diferenciação da LMC das reações leucemoides ou de outras neoplasias mieloproliferativas, enquanto se aguardam os resultados das análises citogenéticas
- *Ácido úrico:* níveis elevados.

Fase acelerada

- A progressão para a fase acelerada (ou crise blástica) requer a aquisição de outras alterações cromossômicas ou moleculares.
- As anormalidades cromossômicas mais comuns são a trissomia do 8, a trissomia do 19, a cópia adicional do cromossomo Ph e o isocromossomo 17q
- Para o diagnóstico, são necessários 10 a 19% de blastos entre as células do sangue periférico ou células nucleadas da medula óssea
- ≥ 20% de basófilos no sangue periférico
- Trombocitopenia persistente (< 100.000/μℓ) não relacionada com a terapia
- Aumento de tamanho do baço e contagem crescente de leucócitos que não respondem à terapia.

Crise blástica

- ≥ 20% de blastos entre as células do sangue periférico ou das células nucleadas da medula óssea
- Proliferação blástica extramedular
- Grandes focos ou agregados de blastos na biopsia da medula óssea
- Alguns pacientes apresentam leucemia aguda com cromossomo pH positivo. Alguns desses pacientes representam LMC na fase de crise blástica, enquanto outros apresentam leucemia aguda *de novo.*

❑ Critérios laboratoriais para monitoramento da resposta em pacientes tratados

- O monitoramento da doença constitui uma das principais estratégias de manejo da LMC para avaliar a resposta à terapia e para detectar a ocorrência precoce de recidiva. A abordagem mais sensível para a detecção de LMC é a PCR em tempo real (RT-PCR) quantitativa do RNA mensageiro do BCR-ABL. Com essa metodologia, é possível detectar uma célula de LMC em 100.000 a 1 milhão de células. Outra vantagem dessa metodologia reside no uso de sangue periférico, em vez de tecido da medula óssea. Nos casos de resposta citogenética completa, as diretrizes atuais sugerem a realização de um teste molecular começando a partir de 3 meses
- Em pacientes tratados com inibidores da tirosinoquinase, recomenda-se o monitoramento para novas mutações de ABL, visto que essas mutações prenunciam o desenvolvimento de resistência ao tratamento. Determinadas mutações, como as que abrigam BCR-ABL T3151, mostram-se resistentes à terapia (atualmente, um novo inibidor da tirosinoquinase está sendo investigado quanto à sua eficácia em pacientes portadores dessa mutação).

Resposta hematológica completa

- Normalização completa das contagens do sangue periférico, com contagens de leucócitos < 10.000/μℓ

- Contagem de plaquetas < 450.000/μℓ
- Ausência de células imaturas no sangue periférico.

Resposta citogenética

- Completa: ausência de translocação em um mínimo de 20 metáfases
- Significativa: 0 a 30% de metáfases positivas
- Menor: 35 a 90% de metáfases positivas.

Resposta molecular

- Definida pela magnitude da redução das transcrições de BCR-ABL a partir de um valor padrão
- Resposta molecular *completa*: o mRNA do *BCR-ABL1* é indetectável por RT-PCR
- Resposta molecular *significativa*: a redução do mRNA do *BCR-ABL1* > 3-log; apresenta uma boa correlação com a sobrevida. Nenhum paciente que obteve uma resposta citogenética completa e uma resposta molecular significativa em 18 meses evoluiu para a fase acelerada ou blástica em 60 meses.

Leitura sugerida

Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G *et al*. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imtinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*. 2012; 120:761–767.

Branford S. Monitoring after successful therapy for chronic myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:105–110.

POLICITEMIA VERA (PV)

❑ Definição

A PV é a neoplasia mieloproliferativa (NMP) crônica mais comum. Caracteriza-se pela produção excessiva de células eritroides de morfologia normal, o que resulta em massa eritrocitária elevada, a qual indica altos níveis de hemoglobina e hematócrito elevado. O aumento da massa eritrocitária por si só é insuficiente para estabelecer o diagnóstico, visto que a massa eritrocitária também está aumentada nas policitemias secundárias, como condições associadas à hipoxia, ou quando existem tumores secretores de eritropoetina, ou em condições congênitas.

❑ Classificação

- São apresentados os critérios revistos da OMS de 2008 para o diagnóstico de PV
- Critérios principais
  - Hemoglobina > 18,5 nos homens, > 16,5 nas mulheres ou outras evidências de aumento da massa eritrocitária
  - Existência da mutação V617F JAK2 no éxon 14 ou outra mutação funcionalmente semelhante, como a mutação JAK2 no éxon 12
- Critérios menores
  - Biopsia de medula óssea, que revela hipercelularidade para a idade, com crescimento das três linhagens (pan-mielose) e proliferação eritroide, granulocítica e megacariocítica proeminente
  - O nível sérico de eritropoetina está abaixo da faixa de referência de normalidade
  - Formação endógena de colônias eritroides *in vitro* (geralmente não disponível nos laboratórios clínicos).

O diagnóstico exige os *dois* critérios principais e de *um* critério menor, ou o primeiro critério principal com dois critérios menores. O primeiro critério principal (massa eritrocitária aumentada) pode passar despercebido em pacientes que apresentam sangramento gastrintestinal.

❑ Quando suspeitar?

- Pacientes que apresentam elevação da Hb e do hematócrito (a doença pode permanecer assintomática por um longo período de tempo), que não pode ser explicada de outra maneira
- Pacientes principalmente de meia-idade a idosos (a idade mediana na apresentação é da sexta década de vida)
- Pacientes com história de distúrbios policitêmicos familiares e elevação da Hb e do hematócrito
- Pacientes com eventos trombóticos ou hemorrágicos não explicados de outra maneira. A evolução da PV caracteriza-se por eventos trombóticos, frequentemente nos vasos esplâncnicos
- Pacientes com esplenomegalia de etiologia desconhecida
- Pacientes com prurido, eritromelalgia, distúrbios visuais transitórios, cefaleia, fraqueza, tontura, sintomas gastrintestinais e sudorese excessiva.

❑ Achados laboratoriais

- *Hemograma completo:* elevação da Hb, do hematócrito e da contagem de eritrócitos; as contagens de plaquetas e granulócitos, mas não dos monócitos nem dos linfócitos, costumam estar elevadas
- *Massa eritrocitária:* elevada (exige a disponibilidade de exame com isótopo); o volume plasmático apresenta-se normal ou elevado
- *Gasometria arterial*: O_2 > 92%
- *Medula óssea:* hiperplasia das linhagens eritroide, granulocítica e megacariocítica, sem aumento das células imaturas; diminuição das reservas de ferro; aumento da reticulina, sobretudo com a evolução da doença. A ausência de ferro corável constitui um achado quase universal
- *Genética molecular:* a mutação V617F JACK2 do éxon 14 é encontrada em 95 a 97% dos pacientes com PV; todavia, essa mutação não é específica da PV, uma vez que também pode ser vista na trombocitemia essencial e na mielofibrose primária. Quantidades crescentes do alelo V617F correspondem a um fenótipo mieloproliferativo mais pronunciado, o que favorece níveis mais altos de Hb e de contagens de leucócitos. Outras mutações observadas em uma minoria de pacientes são mutações, inserções ou deleções no éxon 12 do gene JACK2
- *Citogenética ou FISH:* ausência de BCR-ABL1 (t(9;22)). Outras anormalidades que podem ser encontradas, mas que não são específicas da PV, são $20q^-$, +8, +9 e ganho de 9 p
- *Nível sérico de eritropoetina:* baixo ou indetectável
- *Outros achados:* os níveis de fosfatase alcalina leucocitária e o nível sérico de vitamina B_{12} estão elevados, porém não são necessários para o estabelecimento do diagnóstico.

Leitura sugerida

Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012; 120:275–284.

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

❑ Definição

A trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) crônica, que acomete principalmente a linhagem megacariocítica, caracterizada por trombocitose persistente. Trata-se de um diagnóstico de exclusão.

❑ Quando suspeitar?

- Pacientes, sobretudo mulheres, com trombocitose persistente sem causa subjacente, que não preenchem os critérios para policitemia vera, mielofibrose primária, leucemia mielógena crônica, síndromes mielodisplásicas ou outras neoplasias mieloides
- Pacientes com esplenomegalia inexplicável
- Pacientes com trombose ou hemorragia inexplicáveis

- Não há evidências de trombocitose reativa.

❑ Achados laboratoriais

- *Hemograma completo*: contagem sustentada de plaquetas de > 450.000 (algumas autoridades recomendam contagens elevadas persistentes durante 8 meses ou mais)
- A *biopsia de medula óssea* revela proliferação da linhagem megacariocítica, com contagens elevadas de megacariócitos maduros e aumentados; ausência de aumento e de desvio para a esquerda da granulopoese ou eritropoese. As reservas de ferro estão normais
- *Testes genéticos:* a mutação V617F JAK2 pode ser demonstrada em cerca da metade dos casos de TE; na sua ausência, deve-se descartar a possibilidade de trombocitose reativa, sobretudo pela demonstração de níveis séricos normais de ferritina que excluem uma deficiência de ferro
- *Citogenética:* não existem anormalidades citogenéticas específicas da trombocitose essencial. A incidência de anormalidades citogenéticas clonais é de, aproximadamente, 5 a 10%. As anormalidades são +8, +9 e $20q^-$. É preciso registrar a ausência de BCR-ABL1 (t[9;22]) para descartar a LMC.

Leitura sugerida

Passamonti F, Thiele J, Girodon F *et al*. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2012; 120:1197–1201.

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

❑ Definição

A mielofibrose primária (MFP) é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) crônica negativa para o cromossomo Filadélfia (Ph), que se caracteriza por fibrose progressiva da medula óssea, proliferação clonal de células mieloides e hematopoese ineficaz. Todos os pacientes apresentam esplenomegalia acentuada. Pode ocorrer após transformação da PV ou da TE em mielofibrose (que não é mais "primária"). A MFP caracteriza-se por um estágio pré-fibrótico (inicial) e por um estágio fibrótico. Com frequência, é difícil diagnosticar o estágio pré-fibrótico. A MFP caracteriza-se por um quadro hematológico leucoeritroblástico, poiquilocitose dos eritrócitos em forma de lágrima e hematopoese extramedular, com hepatoesplenomegalia progressiva. É necessário descartar outras causas de fibrose medular.

❑ Classificação

- A revisão proposta pela OMS exige a presença de critérios principais e critérios menores
  - ▼ *Critérios principais*
    - Na biopsia de medula óssea são encontradas proliferação megacariocítica e atipia, habitualmente acompanhadas de fibrose por reticulina e/ou colágeno. Quando não existe fibrose significativa por reticulina, as alterações dos megacariócitos devem ser acompanhadas de aumento da celularidade da medula óssea, caracterizada por proliferação granulocítica e, com frequência, diminuição da eritropoese (doença na fase pré-fibrótica celular)
    - Ausência de critérios da OMS para PV, LMC, SMD ou outras neoplasias mieloides
    - Demonstração de JAK2 V617F ou de outros marcadores clonais, como MPL, ou, na ausência de marcador clonal, nenhuma evidência de que a fibrose da medula óssea decorre de uma doença inflamatória subjacente ou outras doenças neoplásicas
  - ▼ *Critérios menores*
    - Leucoeritroblastose
    - Aumento dos níveis séricos de LDH
    - Anemia

- Esplenomegalia palpável.

❑ Quando suspeitar?

- Pacientes com esplenomegalia progressiva, cujo baço alcança um tamanho enorme, resultando em hiperesplenismo, que se manifesta por pancitopenia. Além disso, pode haver hepatomegalia
- Pacientes com > 65 anos com sintomas constitucionais, como fadiga intensa, sintomas decorrentes da esplenomegalia, perda de peso, sinais de estado hipermetabólico, prurido e hipertensão pulmonar
- Pacientes com anemia progressiva inexplicável, com morfologia bizarra no esfregaço de sangue periférico e leucocitose
- Pacientes com trombose das veias esplâncnicas.

❑ Achados laboratoriais

- *Hemograma completo*
  - Eritrócitos: anemia normocítica normocrômica progressiva, causada por hemólise, hematopoese ineficaz, sequestro esplênico, sangramento e várias outras causas. O esfregaço de sangue periférico revela anisocitose e poiquilocitose pronunciadas, com eritrócitos em forma de lágrima (dacriócitos), policromasia e eritrócitos nucleados (parte de um quadro leucoeritroblástico). A contagem de reticulócitos está aumentada
  - A contagem de leucócitos pode estar diminuída, normal ou elevada; podem-se observar formas anormais ou imaturas, cujo número aumenta com o passar do tempo. No início, os blastos constituem < 5%; todavia, conforme a doença progride, a contagem de leucócitos e de blastos no sangue periférico pode aumentar e pode indicar uma transformação em crise blástica/leucemia mieloide aguda. Os basófilos e os eosinófilos podem estar aumentados
  - A contagem de plaquetas pode estar diminuída, normal ou aumentada. A trombocitopenia torna-se mais profunda conforme a progressão da doença. São observadas formas anormais ou grandes. É comum a ocorrência de agregação deficiente com colágeno ou epinefrina
- A *medula óssea* revela fibrose progressiva, que pode ser visualizada com coloração por prata para reticulina e corante tricrômico para o colágeno maduro. Ocorre expansão dos sinusoides da medula óssea, além de hematopoese intravascular. No estágio inicial, a medula óssea pode estar hipercelular, com fibrose mínima (fase pré-fibrótica ou celular da MFP). Com frequência, o aspirado de medula óssea produz uma punção seca. A biopsia revela uma medula progressivamente hipocelular, substituída por fibrose. Os megacariócitos são os últimos elementos hematopoéticos remanescentes, cuja maioria apresenta morfologia anormal
- A *biopsia de linfonodos* (que costuma não ser necessária) revela hematopoese extramedular envolvendo todas as três linhagens celulares. Podem ocorrer focos de hematopoese extramedular em quase todos os órgãos
- *Genética e citometria de fluxo*
  - Mutação do gene JAK2 V617F em, aproximadamente, 50 a 60% dos casos
  - MPL (W515 K/ℓ): são encontradas mutações ativadoras que afetam os receptores de trombopoetina MPL em 5 a 7% dos casos
  - Pode-se detectar uma elevação dos precursores hematopoéticos CD34+ no sangue periférico, o que diferencia a MFP da PV e da TE, nas quais estão ausentes nas fases crônicas
- Ocorrem anormalidades cromossômicas em 35 a 50% dos pacientes por ocasião do diagnóstico. As anormalidades favoráveis são deleções isoladas em 13q ou 20q ou trissomia do 9. A deleção de 5q, 71 ou 12 p, a trissomia do 8 ou ≥ 3 aberrações prenunciam uma sobrevida precária. Os pacientes com anormalidades do 17 p– são os que apresentam menor sobrevida. Outras anormalidades cariotípicas que podem surgir durante a evolução da doença podem afetar ainda mais o prognóstico.

  Recomenda-se a realização de análises citogenéticas não apenas para determinar o prognóstico, mas, sobretudo, para descartar a LMC pela ausência de translocação BCR-ABL

- *Coagulação:* o TP ou o TTP podem estar prolongados, e, em certas ocasiões, são observadas evidências laboratoriais de CID
- O nível de *fosfatase alcalina leucocitária* (LAP) está aumentado (esse exame não é rotineiramente recomendado)
- *Outros:* os níveis de LDH, de ácido úrico sérico e de vitamina B_{12} estão frequentemente elevados.

Leitura sugerida

Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008; 112:2190–2198.

Mascarenhas J, Hoffman R. A comprehensive review and analysis of the effect of ruxolitinib therapy on the survival of patients with myelofibrosis. *Blood*. 2013; 121:4832–4837.

Tam CS, Abruzzo LV, Lin KI *et al*. The role of cytogenetic abnormalities as a prognostic marker in primary myelofibrosis: applicability at time of diagnosis and later during disease course. *Blood*. 2009; 113:4171–4178.

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

❑ Definição

A síndrome mielodisplásica (SMD) refere-se a um grupo de distúrbios clonais do sistema hematopoético, caracterizados por hematopoese ineficaz. Ocorrem displasia (morfologia anormal) acometendo pelo menos 10% de uma linhagem mieloide específica; citopenias no sangue periférico; e maior risco de transformação em leucemia mieloide aguda. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam, no início, uma doença de baixo risco. As categorias de doença de graus mais altos tendem a evoluir para a leucemia mieloide aguda. As citopenias refratárias constituem a principal causa de morbidade e mortalidade. O diagnóstico diferencial da SMD envolve várias causas de anemias macrocíticas ou refratárias, consumo de álcool e doença da tireoide.

❑ Quando suspeitar?

- Paciente idoso, que apresenta citopenia(s) descoberta(s) no hemograma completo de rotina, ou com sintomas de anemia (fadiga, fraqueza, intolerância ao exercício, angina recente), e menos frequentemente infecções, equimoses ou sangramento. Não há esplenomegalia nem linfadenopatia. O achado de monocitose é sugestivo de leucemia mielomonocítica crônica (LMMC). A exposição prévia a toxinas ambientais, como o benzeno, a radioterapia ou o tratamento com agentes alquilantes ou inibidores da topoisomerase II, pode resultar em SMD secundária. Por outro lado, os pacientes jovens com distúrbio hematológico herdado têm predisposição a desenvolver SMD.

❑ Classificação

- A classificação da OMS demonstrou ser útil para o prognóstico e a seleção da terapia e é atualizada periodicamente. A classificação da SMD da OMS de 2008 contém oito entidades:
  1. Citopenias refratárias com displasia de uma única linhagem (CRDUL).
  2. Anemia refratária: < 5% de blastos na medula óssea, ≤ 1% de blastos no sangue periférico; < 15% dos precursores eritroides consistem em sideroblastos em anel (que se caracterizam por, pelo menos, cinco grânulos de ferro que circundam o núcleo dos precursores eritroides).
     - Neutropenia refratária (NR)
     - Trombocitopenia refratária (TR).
  3. Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA): semelhante à anemia refratária, porém com ≥ 15% de sideroblastos em anel na medula óssea. Apenas displasia eritroide.
  4. Citopenias refratárias com displasia de múltiplas linhagens (CRDML): displasia observada em ≥ 10% das células em duas ou três linhagens e < 5% de blastos na medula óssea; ± 15% de sideroblastos em anel.
  5. Anemia refratária com excesso de blastos-1 (AREB-1): 5 a 9% de blastos na medula óssea, porém

sem bastonetes de Auer. Citopenia(s), porém com < 5% de blastos no sangue periférico.

6. Anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2): 10 a 19% de blastos na medula óssea, bastonetes de Auer ±; 5 a 19% de blastos no sangue periférico, citopenia(s).
7. Síndrome mielodisplásica não classificada (SMD-NC): < 5% de blastos na medula óssea; a ocorrência de displasia em < 10% das células, quando acompanhada de anormalidade citogenética, é considerada como evidência presuntiva de diagnóstico de SMD. Há citopenias em ≤ 1% de blastos no sangue periférico.
8. SMD associada a del (5q) isolada (síndrome de $5q^-$). Medula óssea: megacariócitos mononucleares normais ou aumentados com núcleos esféricos; < 5% de blastos; ausência de bastonetes de Auer; del(5q) como única anormalidade citogenética. Sangue periférico: anemia, contagem normal ou elevada de plaquetas, raros blastos (< 1%) ou ausência de blastos.

■ As síndromes com características mistas de distúrbios mielodisplásicos-mieloproliferativos são classificadas separadamente como SMD/SMP. O protótipo é a LMMC.

❑ **Achados laboratoriais**

■ Os achados variam de acordo com o subtipo de SMD (ver anteriormente). Serão descritos os achados comuns, bem como aqueles que distinguem os vários subtipos

▼ *Hemograma completo:* é comum a ocorrência de citopenias de uma única linhagem, de duas ou de três linhagens; todavia, na ausência de características displásicas, elas são insuficientes para estabelecer o diagnóstico de SMD

- Eritrócitos: em geral, anemia macrocítica (VCM elevado); células microcíticas hipocrômicas na ARSA; ovalomacrocitose; pontilhado basofílico; corpúsculos de Howell-Jolly; e eritrócitos nucleados megaloblastoides, que podem ser encontrados no esfregaço de sangue periférico
- Leucócitos: a leucopenia em consequência da neutropenia está presente por ocasião do diagnóstico em metade dos pacientes. Os granulócitos exibem granulação reduzida ou ausente, segmentação diminuída dos núcleos (pseudonúcleos de Pelger-Huet), padrão de cromatina agregado, núcleos em forma de anel e bastões nucleares. Os granulócitos podem estar disfuncionais, o que resulta em infecções. Nos pacientes hipertransfundidos, observa-se a presença de linfopenia devido à redução dos linfócitos T4. É comum haver monocitose leve; todavia, se a contagem de monócitos estiver acentuadamente elevada, deve-se considerar a possibilidade de LMMC
- Plaquetas: são observados graus variáveis de trombocitopenia por ocasião do diagnóstico em cerca de 25% dos pacientes. Podem-se identificar plaquetas gigantes ou agranulares no esfregaço de sangue periférico. As plaquetas podem estar funcionalmente deficientes, e, com frequência, a agregação plaquetária é anormal. Alguns pacientes com ARSA apresentam trombocitose. A trombocitose também faz parte da síndrome $5q^-$ ou também ocorre em pacientes com translocações envolvendo o cromossomo 3

▼ O *exame de medula óssea* é obrigatório para o diagnóstico e a classificação do subtipo de SMD. A fibrose medular pode ser observada em, aproximadamente, 10% dos casos de SMD e, em geral, está associada a um excesso de blastos e a uma evolução clínica agressiva. Na maioria dos casos, a medula óssea é hiperplásica, e ocorre hiperplasia eritroide, em associação à eritropoese ineficaz. Os precursores eritroides apresentam alterações em seus núcleos. Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes apresentam medula hipocelular, que é difícil de diferenciar da anemia aplásica

- É comum haver maturação deficiente da série mieloide, e a contagem de blastos é essencial para estabelecer o subtipo e definir o prognóstico
- A contagem de megacariócitos está normal ou aumentada; às vezes, os megacariócitos ocorrem em agregados. É comum que os megacariócitos tenham morfologia anormal
- Os corantes citoquímicos da medula óssea (sobretudo corantes para ferro dos eritroblastos) são úteis no diagnóstico dos vários subtipos de SMD

- A imunofenotipagem da medula óssea é útil para determinar a porcentagem de células CD34+, que costuma acompanhar a contagem de blastos no esfregaço do aspirado de medula. A avaliação dos padrões de maturação dos elementos mieloides e monocíticos também pode fornecer evidências que sustentam o diagnóstico de SMD

▼ As *análises citogenéticas* mostram-se úteis para o diagnóstico; podem fornecer informações sobre o prognóstico e são úteis para monitorar a resposta à terapia. Os pacientes com a anomalia $5q^-$ (isolado ou em associação a outras anormalidades) podem ser tratados de modo diferente, visto que eles costumam responder à terapia imunomoduladora. São observadas anormalidades citogenéticas clonais em, aproximadamente, 50 a 75% dos casos, que não são específicas dos subtipos, embora determinadas anormalidades citogenéticas possam estar associadas a uma morfologia característica, como a associação de rearranjos *EVI1* em 3q26 com megacariócitos anormais. As anormalidades recorrentes são $^-5/5q^-$, $^-7/7q^-$, trissomia do 8 e $20q^-$. No International Prognostic Scoring System (IPSS) para SMD, a presença de cromossomos normais, ^-Y, $5q^-$ e $20q^-$ é considerada como prognóstico satisfatório. Já a presença de $^-7/7q^-$ ou de cariótipo complexo (≥ 3 anormalidades) é considerada prognóstico sombrio, enquanto outros achados são considerados intermediários. A del(17 p) está associada à existência de granulócitos pseudo-Huët contendo pequenos vacúolos, deleção de TP53 e risco relativamente alto de transformação leucêmica. As anormalidades do gene *MLL* em 11q23 frequentemente representam SMD relacionada com terapia e estão associadas a um prognóstico sombrio. Certas anormalidades citogenéticas clonais, como ^-Y e $20q^-$, não são diagnósticas de SMD na ausência de achados morfológicos positivos

▼ A *análise genética molecular* revela 30% de anormalidades a mais do que a cariotipagem clássica. O achado de alterações genéticas moleculares recorrentes com impacto para o prognóstico e o diagnóstico indica que, em breve, a implementação de análises genéticas abrangentes terá importante atuação na prática clínica

▼ Devem-se obter os *níveis séricos de vitamina* B_{12} *e de folato* para descartar deficiências passíveis de simular morfologicamente a SMD. O cariótipo apresenta-se normal nessas deficiências

▼ A *eletroforese da Hb* pode revelar doença da Hb H adquirida ou, raramente, síndrome talassêmica adquirida; todavia, sua realização não é necessária para o diagnóstico de SMD

▼ As *imunoglobulinas séricas* estão variavelmente anormais, e foi relatada a ocorrência de hipogamaglobulinemia, hipergamaglobulinemia policlonal e até mesmo gamopatias monoclonais

▼ Os exames para HPN ajudam a diferenciar as duas doenças ou revelam várias combinações de HPN com anemia aplásica ou anemias refratárias como parte de um quadro de SMD

▼ A *sorologia para infecção pelo HIV* pode estar indicada em alguns casos, visto que a AIDS pode estar associada a hematopoese displásica e citopenias.

❑ Prognóstico

■ O International Prognosis Scoring System (IPSS) classifica os pacientes com SMD em quatro categorias de prognóstico, com base na quantidade de citopenias, na citogenética e na porcentagem de blastos presentes na medula óssea.

Leitura sugerida

Abdel-Wahab O, Figueroa ME. Interpreting new molecular genetics in myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:56–64.

Brunning RD, Orazi A, Germing U *et al*. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:88–93.

Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2008; 111:4841–4851.

Stone RM. How I treat patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2009; 113:6296–6303.

Tefferi A, Vardiman JW. Mechanisms of disease: myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361:1872–1885.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA

❑ Definição

De acordo com a classificação da OMS de 2008, a leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) pertence ao grupo das neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas. A LMMC é subdividida em duas subcategorias:

- LMMC-1: < 5% de blastos (incluindo promonócitos) no sangue periférico e < 10% na medula óssea
- LMMC-2: 5 a 19% de blastos (incluindo promonócitos) no sangue periférico ou 10 a 19% na medula óssea, ou presença de bastonetes de Auer.

❑ Quando suspeitar?

Indivíduo idoso com monocitose persistente de > 3 meses de duração e esplenomegalia maciça em 25% dos casos. Os achados iniciais também podem consistir em hepatomegalia, linfadenopatia, infiltração tecidual ou derrames serosos.

❑ Achados laboratoriais

- *Hemograma completo:* uma, duas ou todas as três linhagens apresentam características displásicas
  - Eritrócitos: é comum a presença de anemia grave
  - Leucócitos: contagem absoluta persistente de monócitos > 1.000/μℓ (> 10% dos leucócitos) no sangue periférico. Os monócitos podem apresentar morfologia normal ou ter características displásicas. Nos casos sem displasia, é preciso descartar outras causas de monocitose. Além disso, pode-se observar neutropenia ou neutrofilia, porém os precursores dos neutrófilos representam < 10% dos leucócitos. Podem exibir características displásicas. Em alguns casos, observa-se eosinofilia (LMMC com eosinofilia)
- *Plaquetas:* pode haver trombocitopenia moderada, com grandes plaquetas atípicas
- A *medula óssea* está hipercelular, com notável proliferação granulocítica e, em menor grau, monocítica. Os corantes de esterase distinguem a linhagem monocítica. São observados < 20% de blastos. Além disso, pode-se observar um aumento dos precursores eritroides com características diseritropoéticas. Os megacariócitos anormais completam o quadro morfológico. A atividade da lisozima (muramidase) pode estar elevada no sangue e na urina
- *Imunofenótipo*: os antígenos mieloides CD33 e CD13 são positivos; ocorre expressão variável dos antígenos monocíticos CD14, CD68 e CD64. Com frequência, são observadas características aberrantes. Uma população crescente de CD34 antecipa a transformação em leucemia aguda
- A *imunocoloração* para lisozima em cortes histológicos é positiva para as células monocíticas
- *Citogenética*: são encontradas anormalidades citogenéticas clonais inespecíficas em 20 a 40% dos pacientes. As anormalidades mais frequentes consistem em +8 e –7/del (7q) e em anormalidades estruturais do 12p. Alguns pacientes com t(5;12)(q33;p13) podem apresentar eosinofilia e responder à terapia com inibidores da tirosinoquinase. Esse grupo de pacientes não é mais incluído na categoria de LMMC, visto que esses casos resultam de fusões de PDGFRB com outros genes (ver anteriormente)
- *Testes genéticos*: não ocorre rearranjo de PDGFRA ou PDGFRB. É preciso descartar rearranjos nos casos com eosinofilia. Deve-se descartar também o gene de fusão BCR-ABL 1.

Leitura sugerida

Itzykson R, Kosmider O, Renneville A *et al*. Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. *Blood*. 2013; 121:2186–2198.

ESPLENOMEGALIA

❑ Definição

A esplenomegalia refere-se ao aumento do baço, que pode ser demonstrado por exame ou por exames de imagem. A esplenomegalia reflete uma doença subjacente. O achado de esplenomegalia deve levar a uma investigação sistêmica de sua etiologia.

❑ Quando suspeitar?

Quando há pacientes com plenitude abdominal, saciedade precoce ou dor abdominal superior aguda ou crônica do lado esquerdo.

- As causas comuns de esplenomegalia são as seguintes:
  - Infecções
    - Endocardite infecciosa
    - Mononucleose infecciosa
    - Brucelose
    - Tuberculose miliar
    - Infecções parasitárias: malária, esquistossomose, calazar
    - Doenças fúngicas
  - Congestão vascular (sistêmica ou porta) (esplenomegalia congestiva)
  - Distúrbios imunes
    - Artrite reumatoide (síndrome de Felty)
    - LES
    - Sarcoidose
  - Distúrbios hematológicos
    - Anemias hemolíticas
    - Talassemia major
    - Esferocitose hereditária, ovalocitose
    - Policitemia vera
    - Trombocitemia essencial
    - Leucemia linfocítica crônica
    - Linfomas não Hodgkin
    - Linfoma de Hodgkin
    - Leucemia mieloide crônica (maciça)
    - Mielofibrose primária (maciça)
    - Mastocitose sistêmica
    - Esplenomegalia infiltrativa
    - Doença de depósito de lipídios – doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick e muitas outras doenças
    - Amiloidose
    - Sarcoidose
    - Doença metastática
  - Anomalias de desenvolvimento
  - Pacientes submetidos a múltiplas transfusões
- Em muitos casos de esplenomegalia, a capacidade do baço de sequestrar células sanguíneas apresenta-se aumentada (hiperesplenismo), o que resulta em monocitopenia, bicitopenia ou pancitopenia.



LINFOMAS*

LINFOMAS NÃO HODGKIN

❑ Definição

- Os linfomas não Hodgkin são neoplasias de tecidos linfoides, que compreendem diversas variantes. Trata-se de um grupo heterogêneo de distúrbios distintos, cuja maioria não tem nenhuma relação entre si, com espectro de graus histológicos e comportamento clínico. A classificação atual, conforme atualizada pela OMS, em 2008, reconhece três categorias de neoplasias linfoides: linfomas de células B, de células T e de células NK e, separadamente, o linfoma de Hodgkin e distúrbios dos plasmócitos. Entre os linfomas não Hodgkin, a maioria origina-se de células B. A classificação atual baseia-se nas técnicas morfológicas, imunofenotípicas e genéticas atualmente disponíveis, como tentativa de relacionar os vários tipos com seu comportamento clínico. Este último é utilizado como guia para prever o prognóstico e definir a terapia no International Prognostic Index
- Muitas questões ainda permanecem sem solução, e a classificação da OMS de 2008 representa uma evolução dos conceitos. As tecnologias genômicas em rápido progresso, como as técnicas de rearranjo gênico e de microarranjo, revelam vários subtipos de diferentes etiologias moleculares, evolução clínica e resposta à terapia – todos incluídos nos tipos atualmente aceitos de linfomas
- Além disso, estudos de microRNA (miRNA) (pequenos RNA não codificadores, que coordenam muitos aspectos da fisiologia celular e cuja desregulação está frequentemente ligada a neoplasias distintas) demonstraram agrupamentos, como a hiperexpressão de 17 a 92 em uma variedade de linfomas de células B
- Devido à extrema raridade de alguns linfomas (leucemia/linfoma linfoblástico de células B ou T, linfoma de centro folicular cutâneo primário, leucemia agressiva de células NK, linfoma angioimunoblástico de células T, linfoma de células T periféricas [sem outra especificação, linfoma hepatoesplênico de células T, linfoma de células T, tipo nasal, leucemia/linfoma de células T do adulto, linfoma anaplásico de grandes células, linfoma de células T intestinal associado a enteropatia, ALK positivo ou negativo, linfoma de células T subcutâneo semelhante à paniculite, linfoma de células T gama-delta cutâneo primário, doença linfoproliferativa cutânea primária de células T $CD30^+$, papulose linfomatoide e linfoma anaplásico de grandes células cutâneo primário) e à limitação de espaço, essas entidades não serão incluídas. O leitor deve consultar o manual de classificação da OMS ou livros especializados em hematopatologia
- Os seguintes tipos de linfoma não Hodgkin e suas abordagens diagnósticas são descritos em seções subsequentes:
  - Linfoma difuso de células grandes (ver p. 231)
  - Linfoma folicular (ver p. 232)
  - Linfoma de células do manto (ver p. 233)
  - Linfoma de zona marginal (ver p. 234)
  - Linfoma de Burkitt (ver p. 229)
  - Linfoma cutâneo (ver p. 230)
  - Linfoma linfoplasmocitário (ver p. 236)
  - Linfoma pós-transplante (ver p. 236).

❑ Achados laboratoriais comuns (os achados específicos de cada tipo serão apresentados em cada seção sobre linfoma)

- Anormalidades da imunidade humoral: hipogamaglobulinemia e, em certas ocasiões, gamopatias monoclonais
- Anemia hemolítica autoimune e/ou trombocitopenia
- Achados laboratoriais, devido ao comprometimento de outros órgãos (SNC, fígado, rins, trato GI, testículos)
- Achados laboratoriais e clínicos relacionados com a terapia:

- Citopenias
- Neuropatias periféricas
- Em consequência de infecções
- Disfunção gonádica

■ História de AIDS.

Leitura sugerida

Jaffe ES, Harris LN, Stein H *et al*. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008; 112:4384–4399.

Swedlow SH, Campo E, Harris NL *et al*. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:158–166.

LINFOMA DE BURKITT (LB)

❑ Definição

O LB é um linfoma de células B altamente agressivo, com alterações morfológicas, genéticas e citogenéticas distintas. As translocações que envolvem o oncogene MYC constituem a característica molecular fundamental do LB, visto que estão presentes em 100% dos casos. Existem três formas distintas de LB: o LB endêmico (na África Equatorial), o esporádico (em países ocidentais) e aquele associado à imunodeficiência.

❑ Quando suspeitar?

- A forma endêmica constitui o câncer infantil mais comum na África Equatorial. Manifesta-se como tumores da mandíbula ou dos ossos faciais. Quase todos os casos endêmicos estão associados à infecção pelo EBV
- As formas esporádicas acometem, principalmente, órgãos não hematopoéticos, com propensão a invadir a medula óssea e o SNC. A incidência máxima é observada na segunda e terceira décadas. O LB tem uma propensão à invasão. Apenas 20% dos casos estão associados à infecção pelo EBV
- O LB associado à imunodeficiência ocorre mais em pacientes infectados pelo HIV (HIV-LB), porém raramente é observado em outros pacientes imunocomprometidos.

❑ Achados laboratoriais

- *Para o diagnóstico, é necessário realizar uma biopsia com análise morfológica, genética e citogenética, bem como imunofenotipagem*
- *Morfologia:* células de aparência uniforme e tamanho médio, com núcleos redondos e 2 a 5 nucléolos basofílicos. O citoplasma das células do LB é intensamente basofílico, com diversos vacúolos lipídicos. Um padrão em "céu estrelado" é típico nas biopsias positivas para LB
  - *Hemograma completo*: pode-se observar uma fase leucêmica semelhante à LLA em pacientes com doença maciça (variante de leucemia de Burkitt)
  - *Imunofenótipo*: o LB tem um fenótipo de células B maduras. As células apresentam IgM de superfície monotípica e são positivas para CD10, CD19, CD20, CD22, CD38, CD43 e CD79a. O CD5 e o TdT são negativos e Bcl-2 costuma estar ausente. A fração de proliferação por Ki-67 é de quase 100%
  - *Citogenética*: a translocação *(8;14) (q24;q32)* é encontrada em 80% dos casos; no restante, ocorrem *t(8;22)(q24;q11)* ou *t(2;8)(p11;q24)*. Essas translocações são facilmente detectadas por análise de metáfase. A análise por FISH também pode ser utilizada, mas pode omitir alguns rearranjos, visto que os pontos de quebra são amplamente heterogêneos
  - *Análise genética*: a desregulação do C-MYC com BCL-6^+ tem sido associada, há muito tempo, ao LB. A translocação MYC é considerada como um evento primário. Entretanto, foi constatado que a

desregulação do MYC ocorre em outros linfomas de células B, mais frequentemente como evento secundário, o denominado "dois eventos", o que indica uma evolução agressiva. Os estudos de perfil genético ajudam a diferenciar a LB atípica do linfoma difuso de células grandes, porém ainda não foram estabelecidos critérios uniformes.

Leitura sugerida

Jaffe ES, Pittaluga S. Aggressive B-Cell lymphomas: a review of new and old entities in the WHO classification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:506–514.

Piccaluga PP, De Falco G, Kustagi M *et al*. Gene expression analysis uncovers similarity and differences among Burkitt lymphoma subtypes. *Blood*. 2011; 117:3596–3608.

LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS T | MICOSE FUNGOIDE (MF) E SÍNDROME DE SÉZARY (SS)

❑ Definição

Os linfomas cutâneos de células T (LCCT) formam um grupo heterogêneo de linfomas de células T. A MF e a SS são tumores de linfócitos T auxiliares $CD4^+$. A MF é a mais comum; trata-se de um linfoma não Hodgkin extranodal de evolução indolente. A SS é uma variante leucêmica, em que células de Sézary malignas típicas circulam no sangue periférico; essas células também podem ser encontradas na pele e nos linfonodos.

❑ Quando suspeitar?

Paciente idoso com placas pruriginosas persistentes e progressivas, placas ou tumores subcutâneos (MF). Paciente idoso com elevado número de células T atípicas (cerebriformes) no sangue periférico; eritrodermia e infiltrados extracutâneos, com linfadenopatia pronunciada (SS).

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico é estabelecido pela morfologia típica da biopsia cutânea para MF e SS, bem como pelo exame do sangue periférico para SS.

- As *biopsias de medula óssea e de fígado* costumam estar normais
- O *hemograma* completo está normal na MF. A contagem total de leucócitos está frequentemente elevada na SS. Mais de 1.000/μℓ células consistem em linfócitos atípicos, facilmente identificáveis
- A *biopsia cutânea* na MF revela células mononucleares atípicas com núcleos cerebriformes, infiltrando a derme superior
- A *VSH,* a *Hb* e as *contagens de plaquetas* estão habitualmente normais em ambas as condições
- A *imunofenotipagem* pode ser tecnicamente difícil. Ambas as condições apresentam fenótipo $CD4^+$, $CD3^+CD45RO^+$ CLA^+. Na MF, as células são positivas para CD4, CD2, CD3, CD5 e CLA; todavia, na maioria dos casos, as células da MF são negativas para CD8. Além de CD4, as células da SS expressam CD27, CCR7, L-selectina e CCR4. É comum observar alterações na expressão dos antígenos das células T, em que a perda de expressão de CD7 e CD26 é mais comum, porém não típica para as células T malignas. A imunofenotipagem ajuda a diferenciar o LCCT dos infiltrados linfoides reativos ou inflamatórios na pele, que costumam expressar todos os antígenos de células T maduras. Uma discordância epidérmica/dérmica para CD2, CD3, CD5 e CD7 sugere o diagnóstico de LCCT. Na SS, os linfócitos neoplásicos apresentam acentuada expansão no sangue periférico, com uma razão CD4/CD8 de > 10
- *Análise genética molecular*: o rearranjo dos genes dos receptores de células T pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de MF quando os resultados da biopsia da pele e de imunofenotipagem forem ambíguos. Os perfis de expressão gênica e o perfil de micro-RNA sugerem que a MF e a SS podem ser entidades separadas com patogenia diferente
- *Citogenética*: em muitos pacientes, as células tumorais exibem cariótipos complexos.

Leitura sugerida

Van Doorn R, van Kester MS, Dijkman R *et al*. Oncogenomic analysis of mycoides fungoides reveals major differences with Sezary syndrome. *Blood*. 2009; 113:127–136.

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

❏ Definição

O linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) caracteriza-se pela sua heterogeneidade clínica, morfológica, citogenética e molecular e pode ser dividido em muitos subgrupos, que são biologicamente distintos, com respostas diferentes ao tratamento. Um dos preditores mais consistentes da evolução é o Rituxan®-International Prognostic Index.

❏ Quando suspeitar?

Pacientes na sexta década de vida que apresentam linfadenopatia de rápido aumento e/ou tumores em locais extranodais, sendo o mais comum o trato GI. A medula óssea também pode ser acometida, e, em muitos desses casos, podem ser detectadas células de linfoma no sangue periférico.

❏ Achados laboratoriais

- *O diagnóstico é mais bem estabelecido pela biopsia de um linfonodo aumentado ou outro órgão acometido. O padrão morfológico e o imunofenótipo estabelecem o diagnóstico e suas variantes*
  - ▼ *Imunofenótipo*: na maioria dos casos, as células tumorais são positivas para os marcadores de células B CD19, CD20, CD22, CD79a e CD45. A IgM monoclonal de membrana da superfície celular costuma ser positiva. Em certas ocasiões, as células do LDCBG podem ser CD5 ou CD10 positivas. Recentemente, foi relatado que a expressão do CD30 pelas células do linfoma está associada a um melhor resultado em pacientes tratados com quimioimunoterapia R-CHOP
  - ▼ *Citogenética*: não existem anormalidades cariotípicas específicas para o LDCBG. Até 30% dos casos exibem rearranjo do 3q27, envolvendo o gene BCL6; 30% apresentam t(14;18)(q32;q21), causando um rearranjo *BCL2-IGH,* observado mais tipicamente nos linfomas foliculares, enquanto 10 a 20% mostram um rearranjo 10 a 20% *C-MYC* (ver adiante)
  - ▼ *Genética*: cada vez mais, os estudos genômicos oferecem uma melhor diferenciação e definição do prognóstico. O perfil de expressão gênica – que não está universalmente disponível para uso clínico – tem identificado três subgrupos moleculares distintos: linfoma semelhante ao de célula B de centro germinativo, linfoma semelhante ao de célula B ativada e linfoma de células B mediastinal primário. Esses três subgrupos exibem padrões de sobrevida diferentes e também respondem de maneira diferente ao tratamento. A expressão, ou amplificação, de C-MYC está associada a uma resistência à terapia e a um prognóstico sombrio, sobretudo quando ligada a translocações ou hiperexpressões de BCL2 e BCL6
  - ▼ *Outros*: a presença de níveis séricos elevados de LDH indica doença agressiva.

Leitura sugerida

Horn H, Ziepert M, Becher C *et al*. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013; 121:2253–2263.

Perry AM, Cardesa-Salzmann TM, Meyer PM *et al*. A new biologic prognostic model on immunohistochemistry predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2012; 120:2290–2296.

LINFOMA FOLICULAR (LF)

❏ Definição

O LF é definido, principalmente, pelo seu padrão morfológico e pela translocação t(14;18), que leva à expressão desregulada do proto-oncogene BCL-2 antiapoptótico. Trata-se do segundo linfoma mais comum nos países ocidentais, representando aproximadamente 20% de todos os linfomas. É considerado um linfoma de evolução indolente, visto que, em geral, a doença exibe uma taxa lenta de progressão, apesar de sua apresentação clínica no estágio de doença avançada na maioria dos pacientes. Trata-se de uma doença incurável, pois a maioria dos casos transforma-se finalmente em linfoma agressivo. O prognóstico pode ser determinado pelos critérios conhecidos como The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI, Índice Prognóstico Internacional do Linfoma Folicular).

❑ Quando suspeitar?

Pacientes na quinta ou na sexta décadas de vida, que se queixam de linfadenopatia progressiva generalizada e esplenomegalia, porém assintomáticos nos demais aspectos, apesar da alta incidência de comprometimento da medula óssea e doença generalizada.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico é estabelecido pela biopsia de um linfonodo acometido. De acordo com o número de centroblastos presentes no infiltrado neoplásico, o LF é subdividido em graus 1 a 3A, constituindo um continuum *biológico. O grau 3B é composto exclusivamente por centroblastos e costuma ser negativo para t(14;18), assim como o LF pediátrico.*

- *Biopsia de medula óssea e esfregaço de sangue periférico*: sempre que há comprometimento da medula óssea, são observados agregados linfoides paratrabeculares. Quando existe comprometimento leucêmico do sangue periférico, são identificados linfócitos chanfrados ou clivados
- A *imuno-histoquímica* para BCL2 é valiosa para estabelecer o diagnóstico de LF (ver adiante)
- *Imunofenótipo*: as células do LF (obtidas de linfonodo, de biopsia de medula óssea ou do sangue periférico) são positivas para CD19, CD20, CD22 e CD79a. Na maioria dos casos, as células também são positivas para CD10. Alguns casos, sobretudo na doença de grau 3 (avançada), podem carecer da expressão de CD10. As células também expressam BCL-2 e BCL-6 e carecem da expressão de CD5 e CD43. Ocorre rearranjo das cadeias pesadas e leves das imunoglobulinas. Cerca da metade das células afetadas expressa IgM, enquanto 40% expressam IgG
- *Citogenética e genética molecular:* acredita-se que um dos eventos mais precoces no desenvolvimento do LF ocorra nos precursores de células B da medula óssea, dando origem à translocação t(14;18)(q32;q21) que justapõe o gene BCL2 no cromossomo 18 ao *locus* do gene da cadeia pesada de imunoglobulina. Isso resulta em produção excessiva da proteína BCL2. Essa translocação é observada em 85% dos casos de LF, porém não é específica do LF, visto que 30% dos casos de LDCBG também são positivos. Além disso, foi constatado que muitos indivíduos saudáveis apresentam essa translocação nos linfócitos circulantes, sem nenhuma evidência de LF
- *Hemograma completo:* um nível de hemoglobina abaixo de 12 g/dℓ está associado à doença avançada
- *Outros:* o nível sérico de LDH costuma estar normal, porém um valor elevado indica um prognóstico sombrio.

Leitura sugerida

Solai-Celigny P, Roy P, Colombat P *et al*. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004; 104:1258–1265.

Stevenson FK, Stevenson GT. Follicular lymphoma and the immune system: from pathogenesis to antibody therapy. *Blood*. 2012; 119:3659–3667.

LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO (LCM)

❑ Definição

O LCM é um linfoma de células B maduras CD5-positivo. O LCM é considerado um dos linfomas mais agressivos. Recentemente, um subgrupo de pacientes com evolução indolente foi identificado por meio de estudos de perfil de expressão gênica. O LCM representa cerca de 7% dos linfomas não Hodgkin. Costuma-se observar a t(11;14)(q13;q32) que envolve CCND1 e IGH. A translocação determina a expressão ectópica e desregulada da ciclina D1, que é considerada o principal evento molecular na patogenia do LCM. Os rearranjos CCND1 variantes com os genes IGK ou IGL são menos comuns. Raramente (cerca de 5%), o linfoma de células do manto pode resultar da desregulação dos genes CCND2 (12p13) e CCND3 (6p12). Esses genes podem sofrer rearranjo com IGH, IGK ou IGL. As células acometidas do LCM são habitualmente positivas para CD5, criando dificuldades na diferenciação de LLC/LPL.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes idosos com doença generalizada: sintomas constitucionais, linfadenopatia não volumosa, possivelmente hepatoesplenomegalia, linfocitose, invasão da medula óssea, alguns casos com polipose linfomatosa múltipla do intestino e sintomas constitucionais.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico laboratorial do LCM baseia-se principalmente na morfologia dos linfonodos, citometria de fluxo e citogenética.

- *Hemograma completo*: a anemia e a trombocitopenia são proporcionais ao estágio clínico e ao grau de infiltração da medula óssea, ou podem requerer a quimioterapia. Uma contagem crescente de linfócitos, caracterizada por uma fase leucêmica, indica um prognóstico sombrio
- *A biopsia de linfonodos* revela a proliferação linfoide com padrão vagamente nodular, difuso ou da zona do manto. Os linfócitos são homogêneos, de tamanho pequeno a médio, com núcleos irregulares ou "clivados" e nucléolos imperceptíveis
- *Imunofenótipo*: as células expressam intensamente IgM/IgD de superfície e exibem restrição de cadeias *lambda* e leves em até 80% dos casos. As células são positivas para CD5, CD19, CD20 e FMC-7. São negativas para CD10 e BCL6, e, diferentemente da LLC/LPL, o CD23 é negativo ou fracamente positivo. Todos os casos são positivos para BCL2. A coloração nuclear para ciclina D1 (BCL-1) é positiva em 95% dos casos
- *Genética molecular*: ocorre rearranjo dos genes das cadeias leves e pesadas das imunoglobulinas. Os genes da região IgV carecem de mutações somáticas na maioria dos casos, o que indica um pré-estágio de diferenciação de centro germinativo, compatível com uma origem a partir de células B da zona do manto imunologicamente virgens. O gene SOX11 do fator de transcrição neural é hiperexpresso na maioria dos casos de LCM, porém não detectável em outros linfomas de células B maduras, nem nas células linfoides normais. Os perfis de expressão gênica poderão desempenhar um papel futuro na subclassificação do LCM
- *Citogenética*: verifica-se a presença de *t(11;14)(q13;q32)* na maioria dos casos de LCM (ver anteriormente)
- *Outros*: a elevação da LDH está associada a um prognóstico sombrio.

❑ Transformação

- A transformação caracteriza-se, do ponto de vista morfológico, por aumento de tamanho das células (variante blástica), mitoses frequentes e evolução clínica agressiva
- Outras anormalidades cariotípicas estão associadas a um prognóstico sombrio.

Leitura sugerida

Ghielmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009;114:1469–1476.

Hoster E, Dreyling M, Klapper W *et al*. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008; 111:558–565.

Perez-Galan P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood*. 2011; 117:26–38.

LINFOMA DE ZONA MARGINAL

❑ Definição

O linfoma de zona marginal (LZM) contempla três entidades distintas que se originam dos linfócitos B de memória, normalmente presentes na zona marginal dos folículos linfoides secundários: o LZM esplênico (± linfócitos vilosos); o LZM extranodal de tecido linfoide associado à mucosa (MATL); e o LZM nodal. Esses três subtipos de linfoma respondem por 5 a 17% de todos os linfomas não Hodgkin. São clinicamente distintos.

- Os primeiros dois tipos são apresentados nesta seção.
  - A. O linfoma de células B marginal esplênico é um linfoma indolente composto de pequenos linfócitos que circundam e substituem os centros germinativos da polpa branca do baço. A condição pode estar associada a linfócitos vilosos no sangue periférico. Os linfonodos hilares esplênicos e a medula óssea são frequentemente acometidos.
  - B. O linfoma MALT é um linfoma de baixo grau, que se origina em locais normalmente desprovidos de tecido linfoide, como o estômago (o mais prevalente), as glândulas salivares, o intestino delgado, os pulmões e a tireoide. Com frequência, é precedido de inflamação crônica do local acometido ou está associado a doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren e a tireoidite de Hashimoto. A infecção bacteriana por *Helicobacter pylori* está associada a 92% dos linfomas MALT gástricos. Em geral, o MALT manifesta-se como doença localizada.

❑ Quando suspeitar?

Linfoma de células B marginal esplênico: pacientes idosos com desconforto abdominal, devido à esplenomegalia, linfocitose e citopenias. Não é comum a ocorrência de linfadenopatia periférica e comprometimento de órgãos extralinfáticos – com exceção da medula óssea. A evolução é extremamente indolente, porém existe o potencial de transformação em linfoma de alto grau.

Linfoma MALT: paciente (com idade mediana de 60 anos) com sinais/sintomas GI não especificamente diagnosticados ou com infecção do estômago por *H. pylori* demonstrada e lesão gástrica. A maioria dos pacientes apresenta doença nos estágios I ou II.

❑ Achados laboratoriais

Linfoma de zona marginal de células B esplênico

- *Hemograma completo*: é comum a ocorrência de anemia, trombocitopenia (ambas podem ter uma etiologia autoimune) e neutropenia; com frequência, ocorre linfocitose, que não é essencial para o diagnóstico. Os linfócitos apresentam um núcleo redondo, cromatina condensada e citoplasma basofílico abundante, com pequenas projeções "vilosas" na superfície. Uma combinação de hemoglobina < 12 g/dℓ, nível elevado de LDH e nível sérico de albumina de < 3,5 g/dℓ indica uma sobrevida curta
- *Coagulação*: o TTP pode estar prolongado devido à existência de um inibidor adquirido, como o anticoagulante lúpico
- *A biopsia de medula óssea ou de linfonodos* está indicada na ausência de achados diagnósticos no sangue periférico ou de histologia esplênica disponível. O comprometimento da medula óssea pode ser leve e difícil de ser identificado
- *Imunofenótipo*: os linfócitos neoplásicos expressam imunoglobulinas de superfície (IgM ou IgD), antígenos de células B (CD19, CD20, CD22) e BCL-2. São negativos para CD5, CD10, CD43, CD23, CD25 e CD103. O CD10 e BCL6 negativos ajudam a descartar o linfoma folicular
- *Citogenética e genética molecular*: a maioria dos pacientes apresenta cariótipo anormal; as aberrações recorrentes são ganho de 3q e deleção de 7q22-36. A deleção de 17 p está associada a uma evolução clínica agressiva. Foi descrito um perfil de expressão gênica diferente daquele de outros linfomas de células B.

Linfoma MALT

Para pacientes que apresentam linfoma MALT gástrico, o diagnóstico é estabelecido por biopsia endoscópica.

- *Microbiologia*: a pesquisa de *H. pylori* é positiva para o linfoma MALT gástrico; todavia, outros

microrganismos, bem como a estimulação crônica devido a doenças autoimunes, foram implicados na patogenia

- *Imunofenótipo*: as células tumorais expressam antígenos associados às células B: CD19, CD20, CD22, CD79a e os receptores do complemento CD21 e CD35. São negativos para CD5, CD10 e CD23. Esse imunofenótipo é útil no diagnóstico diferencial de outros linfomas
- *Citogenética*: foram descritas quatro translocações cromossômicas recorrentes: t(11;18) (q21;q21) BIRC3-MALT1; t(14;18)(q32;q21) IGH-MALT1; e, menos comumente, t(1;14)(p22;q32) BCL10-IGH; e t(3;14)(p13;q32) FOXP-IGH. Observa-se a trissomia do 3 em 60% dos casos
- *Imuno-histoquímica*: a expressão nuclear de BCL-10 ou NF-kapa B está associada a uma resistência à antibioticoterapia.

Leitura sugerida

Zinzani PL. The many faces of marginal zone lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:426–432.

DISTÚRBIO LINFOPROLIFERATIVO PÓS-TRANSPLANTE

❑ Definição

O linfoma constitui a neoplasia maligna mais comum após transplante de células-tronco ou de órgãos sólidos. O distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (DLPT) compreende um espectro de linfomas classificados pela OMS como lesões precoces, DLPT polimórfico, DLPT monomórfico (classificado de acordo com sua semelhança com linfomas de células B/T) e DLPT semelhante ao linfoma de Hodgkin clássico. Mais de 90% dos casos precoces (< 1 ano após o transplante) são positivos para o EBV. Os casos mais tardios (> 2 anos após o transplante) estão menos frequentemente associados a uma positividade para o EBV, e sua etiologia permanece incerta.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes após transplante que apresentam febre, linfadenopatia generalizada e hepatoesplenomegalia na ausência de infecção registrada. O trato GI, os pulmões e o fígado também podem ser acometidos, ocasionalmente como órgãos iniciais. A incidência do DLPT correlaciona-se com a intensidade da imunossupressão. É observado às vezes após transplante de células-tronco alogênicas de doadores não aparentados ou transplante de sangue de cordão umbilical após imunossupressão intensiva.

❑ Achados laboratoriais

- O exame do sangue periférico pode revelar linfócitos plasmocíticos muito atípicos
- A biopsia ou a aspiração com agulha fina de linfonodo são essenciais para o diagnóstico e a classificação. Revelam a presença de células linfoides plasmocitoides atípicas
- Deve-se efetuar uma biopsia de medula óssea se nenhuma outra fonte de tecido for facilmente obtida
- A citometria de fluxo de linfonodos ou biopsia de medula óssea revela uma razão κ/λ de 5:1
- A clonalidade e a carga de EBV ajudam a definir a etiologia.

Leitura sugerida

Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A *et al*. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:343–349.

LINFOMA LINFOPLASMOCITÁRIO (LLP)/MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM (MW)

❑ Definição

O LLP/MW resulta do acúmulo, predominantemente na medula óssea, de células linfoplasmocitárias clonais, que secretam uma proteína IgM monoclonal, produzindo níveis séricos elevados de paraproteína IgM. Os casos de LLP estão, em sua maioria, associados à IgM. Alguns secretam IgA ou IgG, enquanto outros não são secretores, razão pela qual não são incluídos na denominação clássica de MW. Clinicamente, a MW clássica pode ser diferenciada do linfoma linfoplasmocitário com base nos sintomas de hiperviscosidade; entretanto, não parece haver nenhuma justificativa para separar essas entidades. O termo LLP/MW deve ser reservado para uma neoplasia distinta de pequenas células linfoides que são $CD5^-$, $CD10^-$, $CD23^-$ e que apresentam um fenótipo positivo para marcadores pancelulares B. Ocorre comprometimento variável da medula óssea, dos linfonodos e do baço. A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) da classe IgM (definida como infiltração medular < 10% e nível sérico de IgM monoclonal de < 3 g/dℓ) e a MW indolente (definida pela presença de um nível de IgM ≥ 3 g/dℓ e/ou infiltração linfoplasmocitária ≥ 10%, porém sem evidência de lesão dos órgãos-alvo) têm sido associadas a maior risco de desenvolvimento de LLP/MW.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes com linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, sangramento oronasal e sintomas constitucionais (fraqueza, fadiga, perda de peso, febre, sudorese noturna, infecções recorrentes – sobretudo pneumonia com derrame pleural). A apresentação pode ser característica da síndrome de hiperviscosidade: turvação ou perda da visão, cefaleia, vertigem, tontura, diplopia, ingurgitação da veia retiniana e hemorragias em chama e papiledema. *A hiperviscosidade acentuada é uma emergência clínica*. Pacientes com crioglobulinemia dos tipos I ou II e anemia hemolítica por crioaglutinina também devem ser investigados quanto à possibilidade de LLP/MW. A doença também pode ocorrer com sintomatologia pulmonar ou com infiltração do SNC (síndrome de Bing-Neel).

❑ Achados laboratoriais

- *Hemograma completo*
  - Eritrócitos: anemia normocítica normocrômica moderada a grave, com formação de *rouleaux* no esfregaço de sangue periférico. A anemia é multifatorial, devido, em parte, à infiltração da medula óssea, mas que resulta, em grande parte, da diluição dos eritrócitos pelo volume plasmático aumentado. Pode haver desenvolvimento de anemia hemolítica autoimune em decorrência de anticorpos a frio ou a quente
  - Leucócitos*:* é comum a ocorrência de linfocitose ou monocitose. Em certas ocasiões, observa-se a presença de leucopenia
  - Plaquetas: pode ocorrer trombocitopenia; em certas ocasiões, é de etiologia imune. A função plaquetária está comprometida em consequência do revestimento dos receptores de superfície das plaquetas por paraproteínas IgM, o que resulta em diminuição da adesividade das plaquetas. A agregação plaquetária pode revelar uma trombocitopatia
- *Imunoglobulinas*
  - A eletroforese das proteínas séricas revela um pico homogêneo (componente M), quase sempre de mobilidade γ
  - Os níveis séricos de proteína total e globulina estão acentuadamente aumentados
  - A quantificação das imunoglobulinas revela aumento da IgM (> 30 g/ℓ na maioria dos casos, porém não há necessidade de um ponto de corte específico para o diagnóstico). Observa-se uma diminuição recíproca de IgG e de IgA. A quantificação seriada da IgM sérica é usada para monitorar o efeito da terapia ou a progressão da doença
  - A imunofixação constitui um exame complementar mais definitivo, visto que identifica o pico M como proteína IgM monoclonal
  - Cadeias leves séricas: observa-se um predomínio das cadeias leves κ em relação λ, com uma razão de incidência relatada de 4,5:1. A determinação dos níveis séricos de cadeias leves livres pode ser usada como marcador tumoral substituto

- ▼ A presença de IgM monoclonal no soro não é patognomônica da MW. Pode ser observada em raros casos de mieloma múltiplo (pode-se descartar a MW quando esses pacientes apresentam lesões osteolíticas) e linfoma de zona marginal esplênico. Nos pacientes assintomáticos, pode-se considerar um diagnóstico de LLL/MW indolente. Se a medula óssea estiver infiltrada com < 10% de células clonais, e o paciente for assintomático, deve-se considerar o diagnóstico de GMSI-IgM
- ■ *Viscosidade do soro*: os sintomas clínicos de hiperviscosidade começam quando a viscosidade do soro alcança > 4 centipoise. Com uma viscosidade de > 6 centipoise, os sintomas tornam-se mais graves. A frequência de hiperviscosidade varia de 6 a 20% dos casos. Pode-se observar uma grande variabilidade no nível de viscosidade do soro em que os pacientes se tornam sintomáticos
- ■ *Biopsia de medula óssea:* recomenda-se para todos os pacientes. O *aspirado* de medula óssea apresenta-se frequentemente hipocelular. Entretanto, a amostra de *biopsia* demonstra uma hipercelularidade com ≥ 10% de infiltração por pequenas células linfocíticas e células plasmocitoides ou plasmócitos. O padrão intratrabecular de infiltração pode ser nodular, intersticial ou difuso. As células anormais exibem um padrão nuclear em raio de roda dos plasmócitos, porém uma elevada razão nuclear/citoplasmática, que é mais típica dos pequenos linfócitos. Todavia, pode-se observar a presença de plasmócitos típicos com corpúsculos de Russell e Dutcher. A contagem de mastócitos está frequentemente aumentada
- ■ A *biopsia de linfonodos* revela infiltração linfoplasmocitária, porém com preservação da arquitetura normal. Pode ser difícil diferenciar o LLP/MW de outros linfomas de células B, sobretudo o linfoma de zona marginal de células B
- ■ *Transformação histológica*: o LLP pode transformar-se em um tipo mais agressivo de linfoma, semelhante à transformação de Richter em LLC. A transformação pode ser demonstrada por biopsia de linfonodo ou de medula óssea. Indica um quadro clínico agressivo resistente ao tratamento. Em certas ocasiões, a doença pode evoluir para a amiloidose AL
- ■ Foi descrita a ocorrência de *infiltração do SNC* com plasmócitos e linfócitos (síndrome de Bing-Neel). Observa-se a presença de neuropatia periférica em 20 a 25% dos pacientes. A avaliação da glicoproteína associada a antimielina, antigangliosídio IM e anticorpos IgM antissulfatídeo pode ser apropriada
- ■ A *citometria de fluxo* demonstra um estágio mais precoce de diferenciação das células B além dos plasmócitos. As células clonais são IgM^+, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$, $CD25^+$, $CD38^+$, $CD79a^+$, $FMC7^+$, $BCL2^+$, $PAX5^+$; $CD3^-$ e$CD103^-$ de superfície. Um pequeno subgrupo de pacientes pode expressar CD5 no componente linfocítico
  - ▼ *Citogenética*: a análise citogenética pode ser útil para diferenciar o LLP/MW do mieloma de IgM. Oitenta e três por cento dos pacientes apresentam anormalidades cromossômicas. A anormalidade recorrente mais comum relatada é a deleção de 6q (que abrange 6q21-25)
- ■ *Genética molecular*: MYD88 L265 P é uma mutação comumente recorrente, que pode ser útil para diferenciar o LLP/MW e o LLP não IgM de distúrbios das células B que apresentam algumas das mesmas características. O perfil de expressão do miRNA revela uma assinatura específica, porém a tecnologia necessária só está disponível em alguns laboratórios de pesquisa
- ■ *Coagulação*: o tempo de protrombina se prolonga, devido à inibição da polimerização da fibrina pela paraproteína (o comprometimento da coagulação pode ter atuação na diátese hemorrágica)
- ■ O *nível sérico de beta-2 microglobulina* apresenta-se elevado em metade dos pacientes
- ■ A *velocidade de hemossedimentação* e a *proteína C-reativa* podem estar muito elevadas
- ■ Os *níveis de LDH e de fosfatase alcalina,* quando elevados, estão correlacionados com uma evolução desfavorável
- ■ Foi relatada a ocorrência de *hiperuricemia e hipercalcemia*
- ■ A *azotemia* pode estar presente, com base no depósito de cadeias leves ou de amiloide, bem como comprometimento renal parenquimatoso por células linfoplasmocitárias
- ■ *Exames que não são mais recomendados*
  - ▼ Imunoeletroforese (substituída pela imunofixação)

- ▼ A proteína BJ pode ser substituída pela determinação das cadeias leves no soro, pois a quantidade de IgM excretada na urina pode estar abaixo do nível de detecção e não exibe uma boa correlação com a carga tumoral. Além disso, a análise das cadeias leves no soro torna desnecessária uma coleta de urina de 24 h.

❑ Limitações

- Resultados espúrios: os níveis elevados de IgM podem interferir nos resultados do analisador automático, produzindo, em particular, níveis artificialmente baixos de colesterol de HDL ou níveis falsamente elevados de Hb
- Em certas ocasiões, o nível sérico de IgM pode estar artificialmente baixo, devido à sua polimerização. Deve-se obter uma coleta em banho quente para amostras de sangue de pacientes com suspeita de crioglobulinemia, a fim de evitar uma subestimativa dos níveis séricos de IgM
  - ▼ Os baixos níveis de ferritina podem resultar da interferência da paraproteína IgM nas medições da ferritina
- Pode-se ter dificuldade na prova cruzada do sangue.

Leitura sugerida

Ghobrial IM. Are you sure this is Waldenstrom macroglobulinemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:586–594.

Vijay A, Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2007; 109:5096–5103.

LINFOMA DE HODGKIN (LH)

❑ Definição

O LH é uma neoplasia de linfócitos B transformados, caracterizada, morfologicamente, pela presença de células de Hodgkin ou células de Reed-Sternberg HRS. Em muitos aspectos, o LH continua sendo uma neoplasia enigmática.

O LH é dividido em dois subgrupos principais, com base na aparência morfológica e no imunofenótipo das células tumorais: o LH nodular com predomínio de linfócitos (LHNPL) e o LH clássico (LHc). As células tumorais do LHNPL retêm a característica fenotípica das células B do centro germinativo, enquanto não são perceptíveis no LHc. Por sua vez, o LHc é subdividido em quatro subtipos com morfologia, epidemiologia e prognóstico distintos: com esclerose nodular (LHEN), de celularidade mista (LHCM), rico em linfócitos (LHRL) e com depleção de linfócitos (LHDL), apresentando, este último, o prognóstico mais sombrio.

❑ Quando suspeitar?

Na América do Norte e nos países ocidentais, o LH tem uma distribuição etária bimodal: um primeiro pico em adultos jovens e o segundo pico em um grupo etário mais avançado (aproximadamente 65 anos de idade). Em geral, ocorre em um adulto com linfadenopatia indolente, frequentemente na região cervical. Em certas ocasiões, o paciente pode apresentar sintomas B (febre, sudorese noturna, perda de peso e prurido) ou dispneia nos casos com comprometimento mediastinal avançado. Fatores de risco: história de mononucleose infecciosa, distúrbios autoimunes, imunossupressão (transplante de órgãos ou de células-tronco), terapia com agentes imunossupressores e infecção pelo HIV.

❑ Achados laboratoriais

- *O diagnóstico de LH baseia-se na morfologia observada na biopsia de tecido excisional de um linfonodo acometido. As células de RS são células grandes com citoplasma discretamente basofílico, que apresentam núcleos bilobulados ou múltiplos, circundadas por linfócitos T. As células de Hodgkin representam a variante mononuclear.*
- Além dos exames laboratoriais descritos adiante, os *exames de imagem* desempenham um papel muito importante para estabelecer a extensão da doença e diferenciar o LH de outras condições, sobretudo quando

acomete o mediastino. Entre elas, a *sarcoidose*, uma doença inflamatória caracterizada por granulomas não caseosos, acomete os pulmões em > 90% dos pacientes. No estágio 1, a sarcoidose manifesta-se apenas com adenopatia hilar, que, ao exame radiológico, pode ser muito semelhante à imagem radiográfica do LH

- A *biopsia de medula óssea* é positiva para células malignas em até 6,5% dos casos avançados. Afeta a terapia apenas de modo marginal
- *Hemograma completo*
  - Anemia normocítica normocrômica nos casos avançados. A presença de anemia ou leucopenia no início indica um prognóstico sombrio. Ocorre eosinofilia em ≈20% dos pacientes. Além disso, podem ocorrer linfopenia ou monocitose
  - A contagem de plaquetas pode estar diminuída (em alguns casos, ocorre trombocitopenia imune) ou aumentada
- A *elevação da VHS e dos níveis de LHD* e os baixos níveis séricos de albumina estão associados à doença avançada
- As *provas de função hepática* podem estar anormais
- O *nível sérico de cálcio* pode estar elevado devido ao comprometimento ósseo ou à produção excessiva de calcitriol
- *Imunofenótipo*: as células neoplásicas no *LHc* expressam CD30 e CD15, porém carecem de antígenos pan-B (CD19, CD20, CD79a), de antígenos pan-T (CD3, CD7) e de CD45. A expressão do antígeno de membrana epitelial (EMA) é, em grande parte, negativa. Noventa e cinco por cento dos casos são fracamente positivos para PAX-5/BSAP. As células HRS do LHc também expressam MUM1. Em contrapartida, no LHNPL, as células neoplásicas exibem coloração positiva para CD20, CD79a, CD45, OCT-2, BOB.1 E EMA. Carecem de CD15 e CD30
- *Citogenética*: são encontradas anormalidades citogenéticas na maioria dos casos de LHc; entretanto, não existe nenhuma anormalidade citogenética típica, e a análise citogenética não é considerada clinicamente importante
- As *análises genéticas moleculares* ainda não chegaram à prática clínica. A análise genômica detecta a positividade para EBV em 40% dos casos de LHRL, em 70% dos casos de LHCM e em quase 100% dos casos de LHDL, mas não no LHEN ou no LHNPL. A ativação da via NF-κB constitui um evento central na patogenia do LH.

Leitura sugerida

Aster JC. Epidemiology, pathologic features, and diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. In: Basow DS (ed). *UpToDate,* Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2013.

Greaves P, Gribben JG. Laser-capturing the essence of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012; 120:4451–4452.



GAMOPATIAS MONOCLONAIS*

Esta seção descreve os distúrbios dos plasmócitos e das proteínas plasmáticas. Essas neoplasias resultam da expansão de um clone de linfócitos B de diferenciação terminal, secretores de Ig. Essas neoplasias são conhecidas como gamopatias monoclonais, pois elas expressam produtos monoclonais de imunoglobulinas homogêneas (ou fragmentos) produzidas pelas células B anormais neoplásicas. As proteínas monoclonais podem ser encontradas no soro, na urina e no LCS. Esta seção irá seguir a quarta edição da *Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (Classificação dos Tumores de Tecidos Hematopoéticos e Linfoides) da OMS. Contempla o mieloma plasmocitário, o plasmocitoma, a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) de precursores benignos e as síndromes definidas pela consequência do depósito tecidual de imunoglobulinas, a amiloidose primária (AL) e a doença de depósito de cadeias leves e pesadas. O linfoma linfoplasmocitário e as doenças das cadeias pesadas são descritos separadamente.

Leitura sugerida

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al*. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:200–213.

MIELOMA PLASMOCITÁRIO (MP)

❑ Definição

O mieloma plasmocitário (mieloma múltiplo, MM) é uma neoplasia de células B, que consiste na proliferação neoplásica de plasmócitos, que ocorre principalmente na medula óssea. A classificação atual da OMS estratifica esse distúrbio em duas categorias distintas, com base em critérios específicos: (1) mieloma de plasmócitos sintomático; e (2) mieloma assintomático (indolente) (ver adiante).

Clinicamente, o mieloma plasmocitário manifesta-se por lesões osteolíticas, insuficiência renal, hipercalcemia, anemia, hiperviscosidade e proteína M (monoclonal) no soro/urina.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes entre 60 e 70 anos de idade que apresentam anemia, dor óssea, fraturas inexplicadas, infecções frequentes, sangramento, sintomas de hipercalcemia (sede e micção excessivas, constipação intestinal, náuseas, perda do apetite e confusão mental) e sintomas neurológicos, que surgem em decorrência de fraturas de vértebras por compressão. Existe um amplo espectro clínico, que envolve desde um estado assintomático até formas agressivas e distúrbios devido ao depósito de cadeias de imunoglobulina nos tecidos.

❑ Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se nos critérios estabelecidos (OMS) para o mieloma plasmocitário.

- Mieloma plasmocitário sintomático
  - ▼ Proteína M no soro ou na urina: IgG > 30 g/dℓ ou IgA > 20 g/ℓ ou cadeias leves > 1 g/urina de 24 h; alguns pacientes com mieloma sintomático podem apresentar níveis mais baixos
  - ▼ Plasmócitos clonais na medula óssea (habitualmente > 10% das células nucleadas) ou plasmocitoma(s) extramedular(es)
  - ▼ Comprometimento relacionado de órgãos ou tecidos (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas, amiloidose, hiperviscosidade ou infecções recorrentes)
- Mieloma assintomático (indolente): os pacientes evoluem para o mieloma sintomático ou a amiloidose em uma taxa de 10% por ano nos primeiros 5 anos
  - ▼ Proteína M no soro ou na urina (IgG > 30 g/ℓ, IgA > 20 g/ℓ ou cadeias leves > 1 g/ urina de 24 h.

    e/ou
  - ▼ 10% ou mais de plasmócitos clonais na medula óssea
  - ▼ Ausência de comprometimento relacionado de órgãos ou tecidos.

❑ Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais são essenciais para o diagnóstico inicial e o prognóstico, bem como para determinar a ocorrência de remissão completa (RC) após o tratamento. A definição atual de RC baseia-se mais nos resultados sorológicos e citológicos do que nos exames moleculares.

- *Biopsia e aspirado de medula óssea:* a biopsia e o aspirado são recomendados para a identificação e a quantificação dos plasmócitos morfologicamente e por imunofenótipo ($CD138^+$). Os plasmócitos são visualizados em camadas ou aglomerados anormais. A morfologia pode variar, desde plasmócitos de aparência normal até plasmoblastos primitivos, cuja identificação morfológica pode ser difícil
- *Hemograma completo:* anemia normocítica normocrômica, com ou sem leucopenia, trombocitopenia e presença de normoblastos nos casos com substituição extensa da medula óssea. Observa-se a formação de *rouleaux* (devido à paraproteína) no esfregão e sangue periférico
- O *nível sérico de proteína* está acentuadamente elevado, com aumento das globulinas e hipoalbuminemia.

Observa-se também uma diminuição das gamaglobulinas policlonais, que constituem um dos motivos pela ocorrência de infecções repetidas. Há hipogamaglobulinemia no mieloma de cadeias leves, que produz apenas cadeias leves

- A *eletroforese e a imunofixação das proteínas séricas* revelam uma proteína monoclonal (κ e λ) e identificam uma cadeia pesada específica (IgG em 50% dos casos, IgA em 20%, IgD, IgE, IgM e biclonal em < 10%). Isoladamente, a cadeia leve é encontrada em 20% dos casos (doença das cadeias leves)
- A *eletroforese e a imunofixação das proteínas na urina* revelam a proteína M (proteína de Bence Jones), o que indica a cadeia leve na urina. Na presença de lesão renal extensa, a albumina e as moléculas integrais de imunoglobulinas podem ser encontradas na urina
- *Imunoensaio para cadeias leves livres no soro:* a razão κ:λ normal é de 0,26 a 1,65. Essa razão apresenta-se alterada no mieloma não secretor, no mieloma oligossecretor e no mieloma de cadeias leves. Esse ensaio mostra-se útil para o diagnóstico, para o monitoramento durante e após o tratamento e, talvez, para o prognóstico de pacientes com mieloma múltiplo e imunoglobulina intacta
- Pode-se observar a presença de crioaglutininas ou crioglobulinas
- O nível sérico de cálcio pode estar elevado, devido à ocorrência de lesões osteolíticas
- A hipercalciúria resulta de desidratação e disfunção tubular renal
- O nível sérico de ácido úrico está elevado em 50% dos casos
- A VHS está, em geral, acentuadamente elevada (90% dos casos)
- O nível sérico de beta2 microglobulina pode estar elevado. Um nível de > 6 μg/mℓ indica prognóstico sombrio
- As provas de função renal podem estar anormais quando há proteinúria de cadeias leves monoclonais
- *Imunofenótipo*: classicamente, os plasmócitos neoplásicos são $CD138^{+}$, $CD38^{high}$, $CD19^{-}$, $CD56^{+}$ (60 a 80%) e $CD79a^{+}$ e expressam κ ou λ citoplasmáticas monotípicas. Além disso, os plasmócitos também podem apresentar expressão aberrante de CD117, CD20, CD52, CD10 e, em certas ocasiões, antígenos mieloides e monocíticos. A expressão da ciclina D1 pode ser observada em casos de translocação t(11,14)
- *Genética e citogenética*: atualmente, a nova tecnologia genética possibilita uma compreensão das aberrações genéticas no MM em uma escala ampla de genoma e por meio de diferentes estágios de desenvolvimento na evolução da doença de uma doença do indivíduo. Os escores de risco, com base no perfil de expressão gênica, foram recentemente apresentados como poderosos preditores prognósticos. Embora ainda não possam ser aplicados clinicamente, esses avanços também resultarão em melhora das terapias direcionadas para alvos. Em nível citogenético, o genoma MM é identificado como extremamente complexo. Entretanto, a *avaliação citogenética é obrigatória* em todos os pacientes com diagnóstico recente de MM. As anormalidades genéticas podem ser detectadas por FISH na interfase em quase 100% dos casos. As anormalidades citogenéticas podem ser classificadas em dois grupos: *estruturais (translocações),* envolvendo o *locus* IGH, e *desequilíbrios genômicos, com ganhos e perdas*. As translocações IGH mais comuns são t(11;14)(q13;q32) CCND1-IGH (15 a 18%), t(14;16)(q32:q23) MAF-IGH (5%), t(4;14)(p16.3;q32) FGFR3-IGH (15%) e t(14;20)(q32;q12) MAB-IGH (2%). O CCND1-IGH é considerado um achado favorável com terapia associada. Os outros parceiros IGH são considerados achados de prognóstico sombrio. A hiperdiploidia, tipicamente com trissomia dos cromossomos 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 e 21, é um achado favorável, enquanto a hipodiploidia é desfavorável. Os clones hipodiploides costumam se duplicar e precisam ser diferenciados dos clones hiperdiploides. A deleção de 13q ou a perda de 13 são comuns, e o seu impacto prognóstico, sobretudo como anormalidade isolada, não está bem esclarecido. A deleção de 17p (TP53) e os rearranjos MYC representam uma evolução da doença, assim como os achados de genética molecular de mutações K ou NRAS (30 a 40%), mutação FGFR3 e inativação de RB1 ou $p18^{INK4c}$.
- *Microbiologia:* infecções bacterianas repetidas causadas por *Diplococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*
- Exame que não é mais recomendado: imunoeletroforese do soro.

Leitura sugerida

Bergsagel PL, Mateos M-V, Gutierres NC *et al*. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood*. 2013; 121:884–892.

Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111:2962–2972.

GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (GMSI)

❑ Definição

A GMSI é uma condição pré-neoplásica assintomática, que se caracteriza pela presença, no soro, de:

- Proteína monoclonal (M), porém com nível de < 3 g/dℓ
- Plasmócitos clonais da medula óssea < 10%
- Ausência de lesões líticas, anemia, hipercalcemia ou insuficiência renal (ver adiante), ou seja, nenhuma lesão de órgãos-alvo que possa ser atribuída ao distúrbio proliferativo dos plasmócitos. Uma situação especial foi recentemente discutida: as gamopatias monoclonais associadas a doença renal, e propôs-se o termo "gamopatia monoclonal de significado renal"
- Nenhuma manifestação clínica ou evidência de outro distúrbio proliferativo de células B.

Na maioria dos casos, verificam-se plasmócitos neoplásicos na medula óssea; entretanto, podem ser observadas células produtoras de IgM clonais que se originam no baço e em linfonodos. O risco de progressão para mieloma plasmocitário franco, amiloidose, linfoma linfoplasmocitário ou outro distúrbio linfoproliferativo é de 1% por ano. Os pacientes com GMSI que apresentam uma razão anormal de cadeias leves livres correm alto risco de desenvolver amiloidose. A GMSI foi dividida em três subtipos com diferentes modos de progressão: GMSI não IgM, que é a mais prevalente, GMSI-IgM e GMSI de cadeias leves.

❑ Quando suspeitar?

A GMSI é mais comum nos homens (1,5:1) e em afrodescendentes; sua incidência é de 4,2% nos indivíduos com mais de 50 anos de idade e de 5% naqueles com mais de 70 anos. Não há sintomas nem achados físicos distintos associados a esse distúrbio. Setenta e nove a 82% dos pacientes com a síndrome de extravasamento capilar sistêmico apresentam GMSI.

❑ Achados laboratoriais

- Biopsia e aspirado de medula óssea. Os plasmócitos estão aumentados, porém < 10; observa-se uma distribuição intersticial e em pequenos agregados
- O hemograma completo costuma estar normal. Pode-se observar a formação de *rouleaux* (devido à paraproteinemia)
- Os níveis séricos de proteínas podem estar elevados, com aumento das globulinas (razão A:G diminuída) e hipoalbuminemia
- Pode ocorrer hipogamaglobulinemia na GMSI de cadeias leves, na qual são produzidas apenas cadeias leves
- A eletroforese e a imunofixação das proteínas séricas revelam uma proteína monoclonal (κ ou λ) e identificam um predomínio de uma cadeia de imunoglobulina específica (IgG em 70% dos casos, IgA em 12%, cadeia leve 20%, IgM 15% e biclonal em 3%)
- A eletroforese e a imunofixação das proteínas urinárias revelam a existência de proteína M (proteína de Bence Jones) em um terço dos casos, o que indica as cadeias leves na urina
- Imunoensaio para cadeias leves livres no soro. A relação normal entre κ e λ é de 0,26:1,65. A observação de uma razão anormal na GMSI constitui um fator de risco significativo para a evolução para o mieloma
- As provas de função renal podem estar anormais na GMSI. Podem ser encontradas cadeias leves e proteinúria
- Imunofenótipo: a análise por citometria de fluxo frequentemente revela duas populações de plasmócitos:

uma população com imunofenótipo normal (CD38 brilhante+, CD19+ e CD56⁻), com expressão de cadeia citoplasmática politípica, e a outra com fenótipo aberrante (CD38+, CD19⁻, CD56+) com expressão de cadeia leve citoplasmática monotípica

- Citogenética: as anormalidades citogenéticas primárias podem ser divididas em duas entidades que parcialmente se sobrepõem: (1) hiperdiploidia na metade dos casos, com trissomias dos cromossomos 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 e 21; e (2) não hiperdiploidia nos 50% dos casos remanescentes, frequentemente associada a um evento de translocação no *locus* IgH (no cromossomo 14), com padrões cromossômicos recorrentes e desregulação oncogênica. A desregulação de um gene de ciclina D é encontrada em todos os casos de GMSI e clones de mieloma plasmocitário. Outros eventos genômicos representam a evolução da GMSI para o mieloma plasmocitário.

Leitura sugerida

Leung N, Bridoux F, Hutchinson CA *et al*. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012; 120:4292–4295.

Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:595–603.

LEUCEMIA PLASMOCITÁRIA

❑ Definição

A leucemia plasmocitária (LP) é uma forma agressiva de mieloma plasmocitário, que consiste em plasmócitos clonais que circulam no sangue periférico. A leucemia plasmocitária pode ocorrer *de novo* (LP primária) ou surgir como característica tardia na evolução do mieloma plasmocitário (LP secundária). Tem prognóstico sombrio, com sobrevida mediana de 7 a 11 meses nos casos tratados.

❑ Quando suspeitar?

A LP é mais comum em homens e em indivíduos afrodescendentes. A incidência é de 0,02 a 0,03 casos/100.000 indivíduos. Ocorre LP secundária em 1 a 4% dos casos de mieloma plasmocitário. Os pacientes com LP apresentam manifestações clínicas semelhantes àquelas do mieloma plasmocitário (MP). Os pacientes com LP primária apresentam um menor pico de proteína M no soro, contagem mais elevada de plaquetas, menos idade (55 *vs*. 65 anos para a LP secundária) e sobrevida mais longa. Além do sangue periférico e da medula óssea, os plasmócitos clonais são encontrados frequentemente no baço, no fígado, em derrames pleurais, na ascite e no SNC.

❑ Achados laboratoriais

- *Hemograma completo:* leucocitose com plasmócitos clonais que ultrapassam 2.000/μℓ ou 20% da contagem diferencial. Pode-se observar também a presença de anemia leve e/ou trombocitopenia. Os plasmócitos apresentam citoplasma relativamente escasso e podem assemelhar-se a linfócitos plasmocitoides. Além disso, podem exibir a morfologia de plasmoblastos
- Os resultados de *biopsia* e do aspirado de *medula óssea* são semelhantes aos do MP (ver p. 241)
- A *eletroforese* e a *imunofixação das proteínas séricas* revelam uma proteína monoclonal (κ ou λ) e identificam uma cadeia pesada específica
- A *eletroforese* e a *imunofixação das proteínas urinárias* revelam a presença de proteína M
- *Imunoensaio para cadeias leves livres no soro.* Pode-se observar uma razão anormal entre κ e λ
- As *provas de função renal* podem estar anormais nos casos com proteinúria de cadeias leves monoclonais
- *Imunofenótipo*: em geral, observa-se a presença de CD38 e/ou CD138 brilhante, com κ ou λ citoplasmática monoclonal. Ao contrário do MP, a coloração para CD56 é raramente observada. Com frequência, o CD19 e/ou o CD20 estão ausentes
- *Citogenética*: com frequência, são encontrados cariótipos anormais (de modo semelhante ao MP), e observa-se uma maior incidência de citogenética desfavorável – del 13q14, t(4;14)(p16,3;q32), t(14;16)

(q32;q23) e del 17 p13.

Leitura sugerida

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al*. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:203.

DOENÇAS DE DEPÓSITO DE CADEIAS LEVES E PESADAS MONOCLONAIS

❑ Definição

Esses distúrbios são a doença de depósito de cadeias leves (DDCL), a doença de depósito de cadeias pesadas (DDCP) e a doença de depósito de cadeias leves e pesadas (DDCLP). Essas doenças são observadas no contexto de distúrbios de plasmócitos ou linfomas com diferenciação plasmocitária. Ocorre depósito anormal de cadeias leves, de cadeias pesadas ou de ambas as cadeias nos tecidos; todavia, diferentemente da amiloidose, não formam lâminas beta e não se coram com vermelho Congo. A sobrevida mediana é de 4 anos.

❑ Quando suspeitar?

Homens de meia-idade (idade mediana de 56 anos) com sintomas de depósito de Ig em vários órgãos: rim (síndrome nefrótica e insuficiência renal), coração, fígado, nervos periféricos, pulmões, vasos sanguíneos e articulações.

❑ Achados laboratoriais

- *Biopsia e aspirado de medula óssea*: pode haver evidências de plasmocitose, MP franco, linfoma linfoplasmocitário ou linfoma de zona marginal
- A *biopsia tecidual dos órgãos acometidos* (p. ex., coração, rim, fígado) revela evidências de material eosinofílico amorfo não amiloide e não fibrilar. A DDCL é diagnosticada por biopsia renal, que indica glomerulopatia esclerosante nodular ao microscópio óptico, coloração linear difusa de cadeias leves κ ou λ na membrana basal glomerular e tubular por imunofluorescência e depósitos eletrondensos não fibrilares na microscopia eletrônica. Os depósitos devem ser negativos para vermelho Congo
- *Hemograma completo* costuma estar normal. Pode-se observar a formação de *rouleaux* (devido à paraproteinemia)
- O *nível sérico de proteínas* pode estar elevado, e pode-se observar hipogamaglobulinemia
- Os níveis *séricos de complemento* podem estar diminuídos na DDCP
- A *eletroforese* e a *imunofixação das proteínas séricas* revelam a existência de uma cadeia leve monoclonal (κ em 80% dos casos), proteína de cadeia pesada ou ambas
- A *eletroforese* e a *imunofixação das proteínas urinárias* demonstram a proteína M, composta de cadeias leves urinárias
- *Imunoensaio para cadeias leves livres no soro*: razão κ:λ alterada
- As *provas de função renal* podem estar anormais nos casos com proteinúria de cadeias leves monoclonais. O nível sérico aumentado de creatinina está associado a um prognóstico sombrio
- *Imunofenótipo*: os plasmócitos apresentam um imunofenótipo semelhante àquele descrito para o mieloma plasmocitário e a GMSI.

Leitura sugerida

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al*. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:209.

PLASMOCITOMA

❑ Definição

Define-se plasmocitoma como o tumor em plasmócitos monoclonais solitários (ou múltiplos), sem comprometimento da medula óssea ou do sangue. Não existem manifestações clínicas típicas associadas ao plasmocitoma.

- Os plasmocitomas são classificados em:
  1. Plasmocitoma solitário do osso (PSO), uma lesão óssea localizada
     ou
  2. Plasmocitoma extraósseo (PE), uma neoplasia de plasmócitos localizada, que surge em outros tecidos distintos do osso (vias respiratórias superiores, seios da face, laringe; sistemas GI, linfonodos, bexiga, mama, tireoide, testículos, parótidas, SNC e pele)
- O PSO e o PE constituem 3 a 5% de todas as neoplasias de plasmócitos. Aproximadamente 75% dos pacientes com PSO evoluem para o mieloma plasmocitário (MP), ou aparecem lesões ósseas adicionais com sobrevida mediana de 10 anos. Em contrapartida, os casos de PE têm prognóstico mais satisfatório, e apenas 15% evoluem para o mieloma plasmocitário.

❑ Quando suspeitar?

Deve-se suspeitar de PSO em pacientes de meia-idade com dor óssea, fraturas patológicas ou sintomas neurológicos associados a compressão nervosa. Os pacientes com PE apresentam habitualmente epistaxe, rinorreia e obstrução nasal associada à massa tumoral. Outras manifestações dependem da localização do PE.

❑ Achados laboratoriais

- A *biopsia* e o *aspirado de medula óssea* estão habitualmente normais. Sua realização é necessária para descartar a possibilidade de MP
- *Biopsia do PSO ou PE*: são observados plasmócitos monoclonais. Alguns plasmócitos podem exibir morfologia plasmoblástica ou anaplásica. Casos de PE podem representar um desafio diagnóstico, visto que pode ser difícil diferenciá-los dos linfomas linfoplasmocitários
- O *hemograma completo* costuma estar normal
- A *eletroforese* e a *imunofixação das proteínas séricas* podem revelar uma proteína monoclonal (κ ou λ) e identificar uma cadeia pesada específica (os pacientes com PE costumam apresentar IgA)
- A *eletroforese* e a *imunofixação das proteínas urinárias* podem revelar a existência de proteína M (proteína de BJ)
- A *razão entre cadeias leves livres no soro* é útil para prever o prognóstico
- As *provas de função renal* podem estar anormais na presença de proteinúria de cadeias leves monoclonais
- O *imunofenótipo* assemelha-se ao do MP
- *Citogenética*: as anormalidades genéticas assemelham-se àquelas descritas para o MP, porém são demonstradas com pouca frequência.

Leitura sugerida

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al*. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:208–209.

AMILOIDOSE RELACIONADA COM CADEIA LEVE DE IMUNOGLOBULINA (ACLI)

❑ Definição

A amiloidose é um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pelo depósito de fibrilas amiloides nos tecidos moles. As fibrilas são intactas ou consistem em fragmentos de cadeias leves de Ig na forma de configuração em lâminas beta-pregueadas antiparalelas insolúveis. Foram identificados mais de 28 tipos de amiloide – todos com coloração positiva por vermelho Congo. Uma nomenclatura utilizada antigamente reconhecia três tipos de

amiloidose: primária, secundária e hereditária. Um novo sistema emprega uma abreviatura para a proteína amiloide inativa. Para fins práticos, este livro irá focalizar a ACLI (AL), designada antes como amiloidose primária (AP). Mutações genéticas, frequentemente com uma substituição de aminoácido, podem resultar em uma proteína amiloidogênica. A amiloidose secundária (amiloidose AA) pode ser observada em condições inflamatórias prolongadas e infecções, inclusive transmitidas por príons, bem como na febre periódica familiar. Outra forma de amiloidose é observada na doença de Alzheimer, na qual as fibrilas amiloidoses ocorrem exclusivamente no sistema nervoso central.

- A AP ocorre no contexto das discrasias de plasmócitos – GMSI e MP ou linfoma linfoplasmocitário. Atualmente, é também classificada como amiloidose tipo AL (associada a cadeias leves), que deve ser diferenciada da amiloidose secundária ou da amiloidose tipo AA. A doença de depósito de cadeias leves (DDCL) é uma entidade diferente, caracterizada pelo depósito de cadeias leves, sem formação de lâminas beta-amiloides.

❑ Quando suspeitar?

Homens de meia-idade (mediana de 64 anos) com achados clínicos ou laboratoriais de GMSI, MP ou macroglobulinemia de Waldenström. As manifestações clínicas comuns consistem em edema devido à insuficiência cardíaca (miocardiopatia restritiva) e síndrome nefrótica, má absorção, macroglossia, hepatomegalia, púrpura, dor óssea, neuropatia periférica e síndrome do túnel do carpo. Pode-se observar a ocorrência de diátese hemorrágica, devido à maior fragilidade dos vasos sanguíneos em consequência do depósito amiloide, em associação à deficiência do fator X (devido à ligação às fibrilas amiloides), síntese diminuída de fatores da coagulação ou doença de Willebrand adquirida.

❑ Achados laboratoriais

- A confirmação e a tipagem do amiloide são essenciais para iniciar o tratamento específico para o tipo de distúrbio. Para isso, são utilizadas técnicas sofisticadas que podem não estar disponíveis em um laboratório clínico de rotina
  - *Biopsia e aspirado de medula óssea*: são observadas evidências de mieloma franco ou de linfoma linfoplasmocitário, com substituição por amiloide. As lâminas beta exibem coloração rosada com vermelho Congo. Estão sendo desenvolvidas novas tecnologias (p. ex., análise proteômica com base na espectrometria de massa em *tandem*) para a tipagem da amiloidose em amostras de biopsia
  - A *biopsia tecidual dos órgãos acometidos,* como rim ou fígado, apresenta maior rendimento, mostrando os depósitos amiloides presentes em localizações específicas. O local mais acessível é a gordura periumbilical. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de depósito amiloide pela coloração com vermelho Congo. A DDCL é negativa para coloração pelo vermelho Congo, porém positiva para coloração com anticorpos anti-κ ou anti-λ. A amiloidose secundária (AA) é negativa para ambas
  - *Hemograma completo*: em geral, pode-se observar a formação de *rouleaux* (devido à paraproteinemia)
  - Pode haver hipogamaglobulinemia
  - A *imunofixação* revela uma cadeia leve monoclonal (λ em 70% dos casos) em quase 90% dos casos. Em contrapartida, a eletroforese das proteínas séricas demonstra uma banda localizada em < 50% dos pacientes com amiloidose AL
  - A *eletroforese* e a *imunofixação das proteínas urinárias* demonstram a presença de proteína M (proteína de Bence Jones), que é composta de cadeias leves urinárias. A secreção da cadeia leve λ está associada a um prognóstico sombrio
  - *Imunoensaio para cadeias leves livres no soro*: observa-se uma razão κ:λ alterada na AP
  - As *provas de função renal* podem estar anormais nos casos de proteinúria de cadeias leves monoclonais. A albumina urinária deve ser determinada regularmente em pacientes com GMSI ou mieloma plasmocitário, considerados de alto risco para o desenvolvimento de amiloidose. Os níveis séricos elevados de creatinina estão associados a um prognóstico sombrio

- O proBNP-NT, a troponina T cardíaca e a ecocardiografia são exames de escolha para detecção precoce e estadiamento relacionados com o comprometimento cardíaco em pacientes predispostos à amiloidose
    - *Imunofenótipo*: o imunofenótipo de plasmócitos assemelha-se ao do MP e da GMSI
    - *Citogenética*: não existe nenhuma anormalidade cromossômica específica que seja típica da ACLI. Recentemente, foi constatado que a monossomia do cromossomo 18 constitui a anormalidade citogenética mais comum em biopsias de medula óssea. A trissomia de uma variedade de cromossomo também demonstrou ser comum. Foram também descritos a ocorrência de t(11;14), del(13q14) e o ganho de 1q21
- *Espectrometria de massa e sequência gênica*: a tipagem amiloide e a sequência genética das fibrilas amiloides são recomendadas, visto que diversas proteínas podem causar amiloidose sistêmica. Cada uma pode exigir modalidades terapêuticas distintas.

❑ Prognóstico

- Na AP, a sobrevida mediana é de 2 anos a partir do estabelecimento do diagnóstico, sendo a insuficiência cardíaca a principal causa de morte.

Leitura sugerida

Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood*. 2012; 120:3206–3213.

Merlini G, Wechalekar AS, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood*. 2013; 121:5124–5130.

CRIOGLOBULINEMIA

❑ Definição

As crioglobulinas (CG) são proteínas que se precipitam no corpo em temperatura baixa ou com conservação do soro em temperatura refrigerada. São insolúveis a 4°C e podem sofrer agregação em temperatura de até 30°C. As CG consistem em imunoglobulinas ou em uma mistura de imunoglobulinas e componentes do complemento. As CG podem fixar o complemento e iniciar reações inflamatórias. O termo crioglobulinemia costuma ser empregado para referir-se a uma síndrome inflamatória sistêmica, que geralmente acomete os vasos de calibre pequeno a médio, devido a imunocomplexos contendo CG. Os indivíduos com CG são, em sua maioria, assintomáticos, exceto pelos sintomas atribuíveis à doença subjacente. A CG também pode ser detectada em pacientes com infecção e/ou inflamação crônicas.

❑ Classificação

- *Tipo I*: imunoglobulina monoclonal, sobretudo IgG ou IgM tipo κ
    - Pode causar síndrome de hiperviscosidade em 5 a 25% dos casos ou trombose
    - Mais comumente associado ao mieloma plasmocitário e à macroglobulinemia de Waldenström (linfoma linfoplasmocitário); outras neoplasias linfoproliferativas com componentes M. Pode ser idiopático
    - As CG costuma aparecer em grandes quantidades (5 a 10 mg/dℓ), com criócritos em > 70%. O sangue pode gelificar quando coletado
    - Sintomas graves (síndrome de Raynaud, gangrena sem outras causas)
    - A pele, os rins e a medula óssea são predominantemente acometidos
- *Tipo II (crioglobulinemia mista essencial)*: imunoglobulina monoclonal misturada com pelo menos outro tipo de imunoglobulina policlonal, tipicamente IgM ou IgA e IgG policlonal; sempre associado ao fator reumatoide (FR)
    - Responsável por 40 a 60% dos casos

- ▼ Mais associado a infecções crônicas pelo HCV ou pelo HIV; com menos frequência, a infecções por HBV, EBV, infecções bacterianas e parasitárias, doenças autoimunes, síndrome de Sjögren e síndrome de crioglobulinemia mista essencial, nefrite por imunocomplexos
- ▼ Títulos elevados de FR na ausência de doença reumática definida
- ▼ Os níveis de C4 estão diminuídos

- ■ *Tipo III*: imunoglobulina policlonal mista, mais comumente combinações de IgM-IgG e, em certas ocasiões, de IgA-IgG, habitualmente com FR. Em geral, os tipos II e III produzem 1 a 5 mg/dℓ de CG
  - ▼ Responsável por 40 a 50% dos casos
  - ▼ Mais comumente associado a distúrbios do tecido conjuntivo (LES, síndrome de Sjögren), infecções persistentes (HIV, HCV) e, raramente, distúrbios linfoproliferativos
  - ▼ Nos tipos II e III, a pele, o sistema nervoso periférico e os rins estão predominantemente acometidos.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes com manifestações cutâneas (máculas eritematosas, pápulas purpúricas dos membros inferiores, úlceras), síndrome de hiperviscosidade, vasculite, hipersensibilidade ao frio, incluindo fenômeno de Raynaud e a tríade de Meltzer: artralgia, púrpura e fraqueza.

❑ Achados laboratoriais

- ■ Determina-se a CG no soro (para diferenciá-la do criofibrinogênio, que é identificado no plasma [ver adiante]). A amostra de sangue é obtida em tubos de ensaio sem anticoagulante; o sangue é pré-aquecido a 37°C e deixado coagular na mesma temperatura. O soro é incubado a 4°C para detectar a ocorrência de turvação ou precipitado após 24 a 72 h. Essa amostra é comparada com uma alíquota do soro do mesmo paciente, mantida a 37°C, que não deve apresentar nenhum precipitado
- ■ O valor normal das CG é de < 80 μg/dℓ no soro (40% dos indivíduos normais podem apresentar CG no soro). São encontrados valores patológicos na crioglobulinemia que variam de 500 a 5.000 mg/dℓ. Para determinar sua natureza, as CG precisam ser redissolvidas por aquecimento, e a amostra, analisada para os vários componentes dos imunocomplexos. Isso ajuda a classificar os vários tipos de crioglobulinemia
- ■ *Outros achados laboratoriais pertinentes*
  - ▼ Evidências sorológicas de hepatite C, raramente hepatite B e doença hepática
  - ▼ Diminuição dos componentes iniciais do complemento no soro
  - ▼ Evidências sorológicas de infecção pelo HIV
  - ▼ Doença renal (p. ex., glomerulonefrite membranoproliferativa) com proteinúria ou hematúria
  - ▼ A biopsia de pele pode revelar vasculite cutânea
  - ▼ A VHS e a proteína C-reativa estão geralmente elevadas.

❑ Limitações

- ■ Podem ser obtidos resultados falso-negativos se a amostra de sangue for resfriada abaixo de 37°C durante a coleta; caso o sangue tenha sido coagulado imediatamente, a centrifugação pode remover as CG com o coágulo. A centrifugação também precisa ser realizada em uma centrífuga de temperatura controlada
- ■ A presença de CG pode levar a contagens incorretas dos leucócitos em contadores eletrônicos.

Leitura sugerida

Peng SL, Schur PH. Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia. In: Basow DS (ed). *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2013.

CRIOFIBRINOGENEMIA

❑ Definição

O criofibrinogênio (CF) é produzido por uma mistura de fibrinogênio, fibrina, fibronectina e outras proteínas que precipitam reversivelmente em temperaturas frias no plasma, mas não no soro. A criofibrinogenemia pode ser classificada como primária (essencial, idiopática) ou secundária. A forma secundária ocorre em associação a hepatite C, outras infecções, neoplasias malignas e processos inflamatórios.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes com eventos trombóticos induzidos pelo frio ou aqueles com úlceras dolorosas, púrpura, livedo reticular e eritema doloroso ou pruriginoso dos membros. A doença é comum em pacientes com HCV. Um indivíduo cujo plasma, mas não o soro, forma um crioprecipitado apresenta criofibrinogenemia. Alguns indivíduos podem ser assintomáticos, e o CF pode ser descoberto acidentalmente no laboratório.

❑ Achados laboratoriais

Consultar Crioglobulinas, no Capítulo 16.

Leitura sugerida

Peng SL. Cryofibrinogenemia. In: Basow DS (ed). *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate, Inc.: 2013.



DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA E TROMBOSE

DISTÚRBIOS DAS PLAQUETAS | TROMBOCITOPENIAS

As trombocitopenias reduzem a contagem das plaquetas circulantes abaixo do limite inferior da normalidade estabelecido pelo laboratório (ver p. 1002). Podem ser classificadas de diversas maneiras. Primeriamente, é preciso determinar se a condição é congênita ou adquirida. As trombocitopenias adquiridas podem ser agudas ou crônicas. As causas de trombocitopenia podem ser classificadas de acordo com sua etiologia (Figura 6.3): destruição aumentada, produção diminuída, artificial, entre outros. As PTT/SHU são discutidas separadamente (ver p. 273).

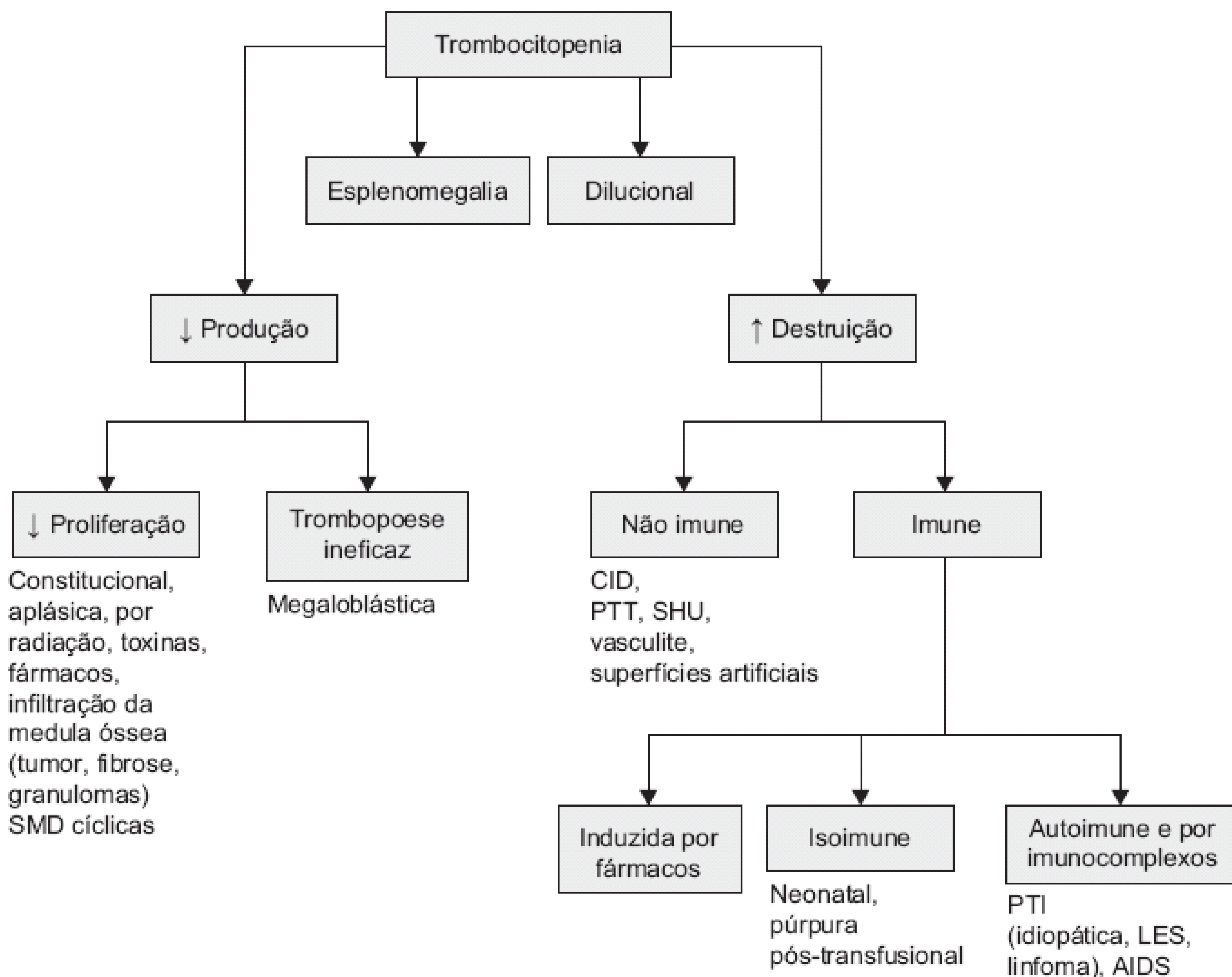


Figura 6.3 Etiologia da trombocitopenia. CID, coagulação intravascular disseminada; SHU, síndrome hemolítico-urêmica; PTT, púrpura trombocitopênica trombótica; SMD, síndromes mielodisplásicas; PTI, púrpura trombocitopênica imune.

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE (PTI)

❑ Definição

A PTI é uma doença autoimune, caracterizada por baixa contagem de plaquetas ($< 150 \times 10^9/\ell$), devido à destruição acelerada e à produção diminuída de plaquetas. Tipicamente, a trombocitopenia é isolada, sem comprometimento de outras linhagens hematopoéticas. Dependendo da gravidade da trombocitopenia e de outros fatores contribuintes, os pacientes com PTI correm risco aumentado de sangramento. Observa-se uma acentuada variabilidade na apresentação clínica da PTI entre pacientes. Embora o início possa ser abrupto, ele é mais frequentemente insidioso. A PTI é um grupo heterogêneo de distúrbios. Os casos são, em sua maioria, considerados primários, enquanto outros são secundários a fármacos, a outras condições autoimunes, como LES, ou a infecções por HIV, HCV, CMV e VZV.

❑ Quando suspeitar?

Indivíduos sem história pregressa de sangramento e sem doença hematológica, que se queixam de sangramento de mucosas (sobretudo epistaxe, sangramento gengival ou sangramento menstrual excessivo) e cutâneo, na forma de petéquias ou equimoses. Não há esplenomegalia nem linfadenopatia.

Nas crianças, a PTI é frequentemente precedida de infecção viral, e a maioria dos casos tem remissão espontânea.

A trombocitopenia gestacional ocorre entre a metade do segundo e o terceiro trimestres. Geralmente é leve, e

sua etiologia não está bem esclarecida. É preciso descartar a PTT ou a trombocitopenia associadas à pré-eclâmpsia.

❑ Achados laboratoriais

- Os achados laboratoriais são inespecíficos; não existe nenhum exame como "padrão-ouro" que possa estabelecer o diagnóstico de modo confiável
- Hemograma completo:
  - Eritrócitos: contagem normal, a não ser que o sangramento tenha sido excessivo ou de longa duração; nesses casos, pode ocorrer anemia, e a contagem de reticulócitos pode estar elevada
  - A contagem de leucócitos está normal; nos casos de hemorragia significativa, pode-se observar um desvio para a esquerda (células imaturas)
  - A contagem de plaquetas está acentuadamente diminuída na maioria dos casos agudos. Nos casos crônicos ou quando há desenvolvimento insidioso de PTI, a diminuição da contagem de plaquetas pode ser moderada a marginal
  - O esfregaço de sangue periférico está normal, exceto pela contagem diminuída de plaquetas, que frequentemente são grandes (liberação precoce e acelerada pela medula óssea), e o VCM está elevado. É preciso descartar a ocorrência de agregação plaquetária (pseudotrombocitopenia). Não há esquistócitos
- O exame de medula óssea não está indicado, a não ser que haja suspeita de doença hematológica subjacente. O exame de medula óssea deve ser realizado em pacientes com mais de 60 anos de idade para descartar a possibilidade de síndrome mielodisplásica. Em pacientes com PTI, observa-se um número aumentado de megacariócitos, com desvio para células mais imaturas que não parecem liberar plaquetas
- Coagulação: todos os testes estão normais
- A sorologia para descartar a possibilidade de LES é obrigatória na PTI do adulto. O ANA também pode ser útil
- Dispõe-se de ensaios para a detecção e a identificação de anticorpos antiplaquetários em laboratórios de referência. São oferecidos o ELISA e a citometria de fluxo. Entretanto, devido à alta frequência de resultados falso-positivos e falso-negativos (os anticorpos são detectados em apenas 60% dos pacientes), não se recomenda a realização de testes sorológicos para anticorpos antiplaquetários
- Microbiologia: as infecções pelo HIV e pelo vírus da hepatite C precisam ser descartadas em populações de risco. A pesquisa de *Helicobacter pylori* pode ser pertinente, visto que a eliminação de determinadas cepas pode erradicar a PTI
- É necessário realizar a tipagem de grupo sanguíneo Rh (D) se o uso de Ig anti-D for considerado na terapia.

Leitura sugerida

Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013; 121:38–47.

Liebman HA, Pullarkat V. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in the era of thrombopoietin mimetics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:384–390.

TROMBOCITOPENIA IMUNE FÁRMACO-INDUZIDA

❑ Definição

Trata-se da destruição acelerada das plaquetas causada por anticorpos reativos contra plaquetas e dependentes de fármacos. A produção diminuída de plaquetas pelos megacariócitos pode constituir um fator contribuinte.

❑ Quando suspeitar?

Paciente que apresenta sangramento com trombocitopenia *isolada* e história de medicamentos que comprovadamente resultam em trombocitopenia induzida por fármacos. As substâncias agressoras mais comuns

são: quinina*, quinidina, heparina (discutida separadamente na TIH, ver adiante), sulfonamidas, digoxina, antagonistas da GPIIb/IIIA, vancomicina, compostos de ouro, antibióticos betalactâmicos, ácido valproico, levodopa, procainamida e vacinas contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR ou Tríplice Viral). Os critérios para diagnóstico são um possível fármaco administrado pouco antes da ocorrência do episódio, sobretudo se foi o único fármaco usado, e a exclusão de outras causas de trombocitopenia aguda.

❑ Achados laboratoriais

- Hemograma completo: trombocitopenia grave com contagens normais de eritrócitos e leucócitos
- São usados exames laboratoriais para revelar anticorpos específicos em laboratórios de pesquisa; todavia, esses exames não foram validados para uso geral
- O padrão-ouro para o diagnóstico consiste na recuperação da trombocitopenia após a interrupção do fármaco, que costuma ser imediata.

TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA (TIH)

❑ Definição

A TIH é uma complicação da heparinoterapia, que resulta em diminuição da contagem de plaquetas. Trata-se de uma trombocitopenia imunomediada, com desenvolvimento de anticorpos contra o complexo de heparina e fator plaquetário 4 (PF4). A TIH ocorre em cerca de 3% dos pacientes tratados com heparina não fracionada, porém raramente (0,2%) naqueles medicados com heparina de baixo peso molecular (todavia, ocorre reatividade cruzada dos anticorpos entre as duas). É extremamente rara com o uso de fondaparinux. Desenvolve-se com mais frequência em pacientes cirúrgicos do que nos clínicos, sobretudo após cirurgia cardíaca. Sua gravidade é ressaltada pela complicação frequente de trombose venosa (aproximadamente 60% dos pacientes com TIH) e arterial (14% dos pacientes com TIH em um estudo), o que resulta em uma taxa de mortalidade de até 20%, com taxas de amputação de membro de 2 a 3%. O termo TIHT é usado para referir-se à TIH associada à trombose. A necrose cutânea no local de injeção da heparina constitui uma complicação reconhecidamente relacionada com a TIH.

❑ Diagnóstico

- O diagnóstico clínico de TIH baseia-se nos critérios dos "4T":
  1. Queda de mais de 50% na contagem de plaquetas, ou contagem plaquetária mínima de 20 a 100.000/μℓ.
  2. Início dentro de 5 a 10 dias após a instituição da heparina ou < 1 dia em pacientes com exposição à heparina nos 100 dias precedentes.
  3. Ocorrência recente de trombose, necrose cutânea ou reação sistêmica aguda após a administração de bolo de heparina.
  4. Nenhuma outra causa evidente para a queda da contagem de plaquetas.

Existem exceções a essas regras. Uma delas é observada em pacientes que desenvolvem TIH após a interrupção da heparina (TIH de início tardio). Nos pacientes com TIH típica, a contagem de plaquetas recupera-se geralmente dentro de 1 semana após a interrupção da administração de heparina.

❑ Achados laboratoriais

- Existem dois tipos de ensaios: imunológicos e funcionais. Alguns pacientes podem desenvolver anticorpos específicos sem qualquer manifestação clínica de TIH. Nesses casos, os imunoensaios são positivos, mas não os funcionais. Os imunoensaios mostram-se sensíveis para a detecção de anticorpos da TIH, porém nenhum deles é totalmente específico. Para aumentar a especificidade dos imunoensaios, os fabricantes desenvolveram ensaios específicos de IgG. Esses ensaios apresentam um valor preditivo negativo muito alto
- Imunoensaios atualmente disponíveis em laboratórios de coagulação:
  - ▼ O PF4 IgG^{M} é um ensaio ELISA elaborado para detectar anticorpos IgG reativos ao PF4. Esse ensaio

apresenta excelente valor preditivo negativo (com um ponto de corte < 0,4 de densidade óptica [DO]) e alto valor preditivo positivo. Foi constatada uma boa relação com o ensaio de liberação de serotonina (ver adiante) em leituras de DO de > 1,4. O desempenho bem-sucedido do ensaio exige uma alta habilidade técnica

- A citometria de fluxo para a detecção de anticorpos anti-PF4 está disponível em laboratórios de pesquisa
- A liberação de serotonina de plaquetas-C^{14} (LSP) é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de TIH. Apresenta excelente sensibilidade e especificidade. Devido ao uso de serotonina radioativa como principal reagente, esse ensaio só é realizado em alguns laboratórios de referência. Pela demora na obtenção dos resultados, o ensaio só tem utilidade para a confirmação final do diagnóstico
- A agregação plaquetária induzida por heparina constitui uma alternativa para a LSP. O ensaio pode ser realizado em laboratórios que oferecem agregometria plaquetária, porém não está bem padronizado, e, embora tenha uma excelente especificidade (> 90%), ele carece de sensibilidade.

TROMBOCITOPENIA NEONATAL

❑ Classificação

As trombocitopenias no recém-nascido podem ser classificadas em trombocitopenias causadas por destruição aumentada ou produção diminuída.

Destruição aumentada

- A trombocitopenia aloimune neonatal (TAIN) ocorre quando as plaquetas fetais contêm um antígeno herdado do pai, e que a mãe não apresenta. A trombocitopenia fetal e neonatal é o equivalente plaquetário da doença Rh. O antígeno plaquetário mais comumente envolvido é HPA-1a ou $P1^{A1}$. Quando a mãe fica exposta às plaquetas fetais durante a gravidez, são produzidos anticorpos anti-HPA-1a que atravessam a placenta, o que resulta em trombocitopenia fetal. A hemorragia intracraniana constitui uma complicação potencialmente grave
- Exames laboratoriais
  - As contagens de plaquetas no recém-nascido costumam ser de < 50.000/μℓ
  - Os antígenos plaquetários são testados na mãe e no pai para estabelecer a incompatibilidade. Deve-se proceder ao rastreamento do HPA 1, 3 e 5 em todos os casos potenciais, bem como do HPA 4 se o paciente for de ascendência asiática. O teste deve demonstrar incompatibilidade de antígeno plaquetário entre os genitores e um anticorpo materno dirigido contra o antígeno. Esses ensaios precisam ser realizados em laboratórios muito especializados. Ainda não foi definido se é necessário instituir uma triagem pré-natal
- A trombocitopenia autoimune no recém-nascido resulta de PTI na mãe, com anticorpos que atravessam a placenta e reagem com as plaquetas do feto
- Os recém-nascidos cujas mães têm PTI apresentam, em sua maioria, trombocitopenia leve (contagens > 50.000/μℓ); todavia, em certas ocasiões, podem estar gravemente acometidos
- Outras causas de trombocitopenia, devido a destruição aumentada das plaquetas no recém-nascido, são:
  - Coagulação intravascular disseminada como complicação de uma doença subjacente aguda, ou em consequência do consumo em hemangiomas grandes (síndrome de Kasabach-Merritt)
  - Infecção grave
  - Hiperesplenismo
  - Trombocitopenia fármaco-induzida na mãe
  - Hiperesplenismo em recém-nascidos com esplenomegalia
  - Enterocolite necrosante

- Os exames laboratoriais são direcionados para a condição subjacente e para o monitoramento das contagens plaquetárias.

Produção diminuída

- Distúrbios genéticos: síndrome de trombocitopenia e ausência do rádio; trombocitopenia megacariocítica congênita; anemia de Fanconi; certas anormalidades cromossômicas; distúrbios plaquetários congênitos; doenças de depósito de lipídios
- Causas adquiridas: doenças da medula óssea (leucemia neonatal, neuroblastoma); lesão tóxica dos megacariócitos, devido a fármaco ou infecções; recém-nascidos cujas mães têm pré-eclâmpsia; asfixia ao nascimento; após exsanguineotransfusão.

❑ Achados laboratoriais

- Contagens seriadas de plaquetas
- Exames para trombocitopenia materna
- Triagem de coagulação intravascular disseminada em recém-nascidos de risco.

PSEUDOTROMBOCITOPENIA (ESPÚRIA)

❑ Definição

Trata-se da falsa diminuição das contagens de plaquetas. Pode ser causada por:

- Aglutinação das plaquetas induzida pela coleta de sangue em EDTA (o anticoagulante de rotina empregado para hemograma completo); é a causa mais comum de pseudotrombocitopenia. Em um laboratório de boa qualidade, os técnicos observam todos os tubos para hemograma completo sinalizados com baixa contagem de plaquetas à procura de coágulos e examinam novamente o esfregaço de sangue periférico corado em busca de agregados
- Satelitose plaquetária (as plaquetas formam rosetas ao redor dos leucócitos)
- Crioaglutininas plaquetárias
- Plaquetas gigantes omitidas pelos contadores automáticos
- Contagem muito elevada de eritrócitos
- Artefatos em consequência de técnica inadequada na coleta de sangue (sangue coagulado, enchimento excessivo dos tubos a vácuo).

Leitura sugerida

Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(Suppl 1):253–257.

Pouplar C, Gueret P, Fouassier M *et al*. Prospective evaluation of the “4Ts” score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2007; 5:1373–1379.

Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC *et al*. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassay. *J Thromb Haemost*. 2008; 6:1304–1312.



DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA | HEREDITÁRIOS E ADQUIRIDOS

Os distúrbios da função plaquetária são também designados como trombocitopatias. As plaquetas têm seu principal papel fisiológico na hemostasia, interrompendo o sangramento em pequenos vasos sanguíneos. Para o desempenho ideal dessa função, tanto a contagem quanto a função das plaquetas precisam estar normais. As trombocitopatias podem ser congênitas, porém são mais frequentemente adquiridas. Na maioria das trombocitopatias adquiridas, as contagens de plaquetas estão normais. Em alguns dos distúrbios congênitos, a contagem de plaquetas também está reduzida. Deve-se suspeitar de indivíduos que apresentam sangramento mucocutâneo recente ou durante toda a vida. Devido à apresentação semelhante das trombocitopatias e da maioria

dos casos de doença de von Willebrand, a pesquisa de ambas as condições deve ser iniciada simultaneamente.

TROMBOCITOPATIAS HEREDITÁRIAS

Defeitos na interação entre plaquetas (defeitos de agregação).

- A *trombastenia de Glanzmann* constitui o distúrbio hereditário (autossômico recessivo) mais comum da função plaquetária. Os pacientes acometidos apresentam uma síndrome hemorrágica durante toda a vida, em sua maior parte mucocutânea, embora tanto a contagem quanto o tamanho das plaquetas estejam normais. A gravidade do sangramento difere consideravelmente entre os pacientes. Depende, em parte, da gravidade do defeito genético (ausência ou redução do receptor de integrina plaquetário GPIIb-IIIa [$\alpha_{2b}\beta_3$]). Foram identificados genes afetados que codificam essa integrina. O genótipo/fenótipo, ou seja, o sangramento, não apresenta correlação completa. Além disso, a gravidade do sangramento declina com a idade. O sangramento resulta da incapacidade de ligação das plaquetas ao fibrinogênio. Há ausência ou redução da agregação com todos os agonistas, mas as plaquetas sofrem aglutinação normal com a ristocetina (Tabela 6.4). Ocorre liberação normal com agonistas fortes, como a trombina. Foi descrita a ausência completa de retração do coágulo no tipo grave da doença.
- Afibrinogenemia: na ausência de fibrinogênio, as plaquetas não conseguem aderir, com consequente ausência de agregação

Tabela 6.4 Anormalidades da função plaquetária.

Distúrbio	Características	Colágeno	ADP e epinefrina	Ácido araquidônico	Ristocetina
Trombastenia de Glanzmann	Ausência de retração do coágulo	↓	↓↓	↓	N
Distúrbios do compartimento de armazenamento	Ausência dos grânulos plaquetários α ou β	↓	N ↓	N	N
Ingestão de ácido acetilsalicílico e distúrbio do compartimento de armazenamento semelhante ao ácido acetilsalicílico	Diminuição da produção de tromboxano 2	↓	N ↓	↓↓	N
Síndrome de Bernard-Soulier	Trombocitopenia e plaquetas gigantes	N	N	N	↓
Doença de von Willebrand, exceto tipo 2B	Defeito plasmático que afeta a função plaquetária. Contagem normal de plaquetas	N	N	N	↓ ou N
Doença de von Willebrand tipo 2B	Trombocitopenia	N	N	N	↑↑
Doença de von Willebrand do tipo plaquetário	Trombocitopenia	N	N	N	↓

- Os distúrbios na secreção e na transdução de sinais envolvem deficiências do compartimento de armazenamento dos grânulos das plaquetas ou de seu conteúdo, bem como defeitos de transdução primários. O sangramento costuma ser leve
  - Na *síndrome das plaquetas cinzentas*, as plaquetas apresentam deficiência dos grânulos alfa. Os testes de agregação plaquetária produzem resultados variáveis. A agregação induzida por ADP, epinefrina e ácido araquidônico e a aglutinação com ristocetina estão normais (ou apenas levemente comprometidas). No entanto, foi relatada uma diminuição ou a ausência de agregação com colágeno. A contagem de plaquetas varia de 20.000 a 150.000/μℓ. No esfregaço de sangue periférico, as

plaquetas são grandes e exibem coloração cinzenta ou azul-acinzentada, além de vacuoladas ou semelhantes a células-fantasma. Esses pacientes têm tendência a desenvolver mielofibrose, esplenomegalia e trombocitopenia progressiva

- As doenças do compartimento de armazenamento delta caracterizam-se pela ausência de corpúsculos densos. Na maioria dos casos, não há a segunda onda de agregação com ADP e epinefrina. Existem vários subtipos:
  - Doença do compartimento de armazenamento delta sem outra associação: autossômica dominante.
    - Síndrome de Hermansky-Pudlak: herança autossômica recessiva, devido à deficiência de corpúsculos densos. Está associada a albinismo oculocutâneo. A síndrome de Hermansky-Pudlak tem alta prevalência no noroeste de Porto Rico e constitui a causa mais comum de albinismo oculocutâneo no Japão.
    - Síndrome de Chédiak-Higashi: deficiência autossômica recessiva de corpúsculos densos; associada ao albinismo oculocutâneo. Verificam-se a presença de grânulos citoplasmáticos gigantes nos neutrófilos, monócitos e linfócitos.
    - Síndrome de trombocitopenia e ausência do rádio: autossômica recessiva. Essa síndrome está associada a trombocitopenia hipomegacariocítica.
    - Síndrome de Wiskott-Aldrich: distúrbio recessivo ligado ao X, devido a deficiências de corpúsculos densos e regulação citoesquelética. Está associada a trombocitopenia com plaquetas pequenas, eczema e imunodeficiência de células T.
    - A anomalia de May-Hegglin é uma anormalidade autossômica dominante dos granulócitos e das plaquetas, associada a trombocitopenia, plaquetas gigantes, corpúsculos semelhantes aos corpúsculos de Döhle nos neutrófilos e doença renal crônica.
- Defeitos de transdução de sinais, devido a receptores plaquetários anormais. Não se sabe ao certo até que ponto a ocorrência de defeitos isolados nos receptores resulta em sangramento clínico
  - Integrina α2β1 e GPV1 (defeitos dos receptores de colágeno)
  - Defeito de P2Y12 (receptor de ADP)
  - Defeito do receptor de epinefrina
  - Deficiência do receptor de tromboxano A_2
- Defeitos de transdução de sinais, devido a anormalidades nas vias do ácido araquidônico e síntese de tromboxano A_2
  - Os pacientes com síntese anormal de tromboxano A_2 apresentam um defeito semelhante ao ácido acetilsalicílico
  - Comprometimento da liberação de ácido araquidônico
  - Deficiência de ciclo-oxigenase
  - Deficiência de tromboxano sintase
- Distúrbios da interação entre plaquetas e parede vascular (defeitos de adesão plaquetária)
  - A síndrome de *Bernard-Soulier* é um distúrbio autossômico recessivo, causada pela ausência ou por anormalidades no complexo receptor GPIb-IX-V das plaquetas. Caracteriza-se por trombocitopenia moderada a grave e *plaquetas gigantes*. As plaquetas sofrem agregação normal com ADP, epinefrina, colágeno e ácido araquidônico, porém exibem agregação tardia com trombina e ausência de resposta à ristocetina (ver Tabela 6.4)
  - *Doença de von Willebrand do tipo plaquetário*: distúrbio autossômico dominante associado a trombocitopenia intermitente, morfologia normal das plaquetas e níveis diminuídos de multímeros de vWF de alto peso molecular. Deve ser diferenciada da doença de von Willebrand do tipo 2B
- Distúrbios da função plaquetária relacionados com outros defeitos
  - *Distúrbio plaquetário de Quebec*: fibrinólise excessiva em consequência do aumento na expressão e do armazenamento do ativador da enzima fibrinolítica uroquinase plasminogênio nas plaquetas. O

defeito resulta em sangramento de início tardio após traumatismo ou cirurgia

- *Síndrome de Scott*: distúrbio autossômico recessivo, devido a um defeito da membrana das plaquetas, o que resulta em incapacidade de "montagem" dos complexos de protrombinase e tenase intrínseca
- A síndrome da plaqueta de Montreal foi recentemente identificada como variante da doença de von Willebrand do tipo 2B.

TROMBOCITOPATIAS ADQUIRIDAS

❑ Induzidas por fármacos

As circunstâncias clínicas que levam a um defeito adquirido da função das plaquetas são, em sua maioria, induzidas por fármacos, seja devido a um efeito terapêutico desejado ou a um efeito adverso da medicação. Os seguintes fármacos estão associados à redução da função plaquetária:

- Efeito forte
  - Ácido acetilsalicílico (AAS) e agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). O AAS afeta as plaquetas por meio de acetilação irreversível da ciclo-oxigenase (COX)-1. Essa inibição compromete a formação do tromboxano A2 necessário para a ativação integral com agonistas fracos. Os AINEs afetam as mesmas vias, porém sem acetilação permanente. O efeito do ácido acetilsalicílico sobre as plaquetas tem uma duração aproximada de 7 a 10 dias, enquanto o efeito de um AINE é de duração curta, de 24 a 48 h
  - Os antagonistas P2Y12 clopidogrel e ticagrelor inibem a resposta das plaquetas ao ADP, bloqueando seu receptor. O efeito integral do clopidogrel, o fármaco mais prescrito para essa finalidade, exige 4 a 7 dias para ser observado, e o bloqueio do ADP persiste por até 7 dias após sua interrupção
  - São utilizados agentes anti-IIb-IIIa, principalmente nas síndromes coronarianas agudas durante a cirurgia de *bypass* cardiopulmonar, como abciximabe, eptifibatida e tirofibana
  - Dipiridamol: inibidor leve da função plaquetária; seu mecanismo de ação não é conhecido
  - Antibióticos, sobretudo quando administrados em grandes doses, como penicilina, carbenicilina, ampicilina, ticarcilina, naficilina, azlocilina, mezlocilina, cefalosporinas e nitrofurantoína
  - Expansores do volume plasmático: dextrana, hidroxietilamido
- Efeito fraco ou inconsistente
  - Agentes quimioterápicos: biscloronitrosoureia (BCNU), antraciclinas, mitramicina
  - Fármacos cardiovasculares: betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitroglicerina
  - Álcool
  - Anticonvulsivantes: ácido valproico
  - Antidepressivos tricíclicos: imipramina, amitriptilina
  - Fenotiazinas: clorpromazina, trifluoperazina
  - Anestésicos: halotano
  - Ácido épsilon-aminocaproico administrado em grandes doses
  - Agentes de contraste radiológicos
  - Determinados alimentos (cebolas, alho, gengibre, fungo *black tree*) e suplementos alimentares.

❑ Induzidas por doença

- Neoplasias mieloproliferativas: defeito moderadamente grave
- Síndromes mielodisplásicas: defeito habitualmente leve
- Uremia: defeito devido ao acúmulo de ácido guanidinossuccínico. É parcialmente corrigida com diálise. As contagens de plaquetas estão normais
- Doença hepática: contagem de plaquetas normais, exceto nos casos com hiperesplenismo. A disfunção das

plaquetas contribui para o risco de sangramento

- Disproteinemias, conforme observado no mieloma múltiplo e na macroglobulinemia de Waldenström: contagens de plaquetas normais, exceto nos casos avançados, ou em consequência de quimioterapia
- A CID afeta a função plaquetária principalmente pelo efeito dos produtos de degradação da fibrina (PDF) sobre as plaquetas
- A cirurgia com circulação extracorpórea provoca acentuada disfunção plaquetária, bem como trombocitopenia temporária
- *Hemograma completo*
  - A contagem de plaquetas pode estar normal, diminuída ou elevada, dependendo da etiologia (ver anteriormente)
  - O esfregaço de sangue periférico pode revelar plaquetas normais ou plaquetas grandes e trombocitopenia, dependendo da etiologia.

❑ Ensaios para trombocitopatias

- Os exames de agregação e liberação plaquetárias com diversos agonistas (ADP, epinefrina, colágeno, trombina e ácido araquidônico) e a aglutinação com ristocetina consistem, hoje, nos melhores ensaios para avaliar a função plaquetária. Testes mistos na presença de ristocetina (as plaquetas do paciente com plasma normal e plaquetas normais com plasma do paciente) são usados para diferenciar a doença de von Willebrand do tipo 2b da doença de von Willebrand do tipo plaquetário (ver Tabela 6.4)
- O PFA-100 é um dispositivo empregado para o diagnóstico rápido de defeitos funcionais das plaquetas
- O PFA-100 é comprovadamente sensível para defeitos induzidos pelo ácido acetilsalicílico, trombastenia de Glanzmann e doença de von Willebrand. Quando positivo, o diagnóstico deve ser apurado por meio de testes de agregação plaquetária
- A citometria de fluxo é uma ferramenta sensível para avaliar a função plaquetária, porém pode não estar prontamente disponível
- A microscopia eletrônica pode determinar o estado dos grânulos plaquetários, porém sua utilidade limita-se principalmente a propósitos de pesquisa.

Leitura sugerida

Kottke-Marchant K, Corocoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. An algorithmic approach. *Arch Path Lab Med*. 2002; 126:133–146.

Nurden AT, Flore M, Nurden P *et al*. Glanzmann's thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood*. 2011; 118:5996–6005.

DISTÚRBIOS DECORRENTES DE DÉFICITS DOS FATORES DA COAGULAÇÃO | DEFEITOS CONGÊNITOS DA COAGULAÇÃO

HEMOFILIA

❑ Definição

A hemofilia A (déficit de fator VIII [F VIII]) e a hemofilia B (déficit de fator IX [F IX]) são distúrbios hemorrágicos congênitos, herdadas como caráter recessivo ligado ao cromossomo X. Assim, limitadas, quase exclusivamente ao sexo masculino. A prevalência da hemofilia A é de 1 a cada 10 mil recém-nascidos vivos de indivíduos do sexo masculino, enquanto a da hemofilia B é de 1 a cada 30 mil. O déficit de fator XI era classificado antigamente como hemofilia C e será discutido aqui separadamente. A hemofilia adquirida é uma diátese hemorrágica grave, que resulta do desenvolvimento de autoanticorpos contra o fator VIII ou, raramente, o fator IX, em um paciente sem história pregressa de sangramento. A hemofilia afeta tanto homens quanto mulheres.

❑ Quando suspeitar?

Homem com história familiar de sangramento em outros indivíduos do sexo masculino do lado materno (um terço dos casos apresenta história familiar negativa, devido a novas mutações) e com história pessoal de episódios de sangramento significativo espontâneo (principalmente em articulações, músculos esqueléticos e trato gastrintestinal e, em certas ocasiões, no sistema nervoso central e em outros órgãos). O sangramento recorrente nas articulações pode resultar em incapacidade crônica ou até mesmo fatalidades, se não for tratado imediatamente. Nos lactentes, a ocorrência de sangramento na circuncisão, por ocasião da erupção dos dentes ou quando a criança fica pela primeira vez em pé (nas articulações do joelho) deve levantar a suspeita de hemofilia. A intensidade do sangramento é semelhante para os mesmos níveis de déficit de fator nas hemofilias A e B. Deve-se suspeitar de desenvolvimento de aloanticorpos (contra o IX ou contra o F VIII) em hemofílicos submetidos a várias infusões com o respectivo fator, que se tornam refratários à terapia de reposição. Esses anticorpos desenvolvem-se em 15 a 30% dos pacientes com hemofilia A e em 3 a 5% daqueles com hemofilia B. Na maioria dos casos, os aloanticorpos desenvolvem-se antes dos 20 anos de idade. Convém suspeitar de hemofilia adquirida em mulheres após o parto com sangramento, pacientes com neoplasias linfoproliferativas ou nos adultos mais velhos sem outros fatores predisponentes, exceto a idade.

❑ Achados laboratoriais

- Testes de triagem: as contagens de plaquetas, o TP e o TTP são recomendados como investigação inicial para pacientes que apresentam diátese hemorrágica. Desses três exames, a contagem de plaquetas e o TP estão normais nos hemofílicos, enquanto se observa prolongamento variável do TTP
- Testes definitivos: os níveis dos fatores VIII e IX são determinados por quantificação dos fatores VIII ou IX, respectivamente. Os indivíduos com hemofilia grave apresentam níveis dos fatores VIII ou IX abaixo de 1%; aqueles com hemofilia moderada têm níveis de fatores situados entre 1 e 5%, e os casos leves apresentam níveis de > 5%. Os pacientes incluídos neste último grupo não apresentam sangramento espontâneo, mas podem ter hemorragia grave em decorrência de eventos traumáticos, às vezes de modo surpreendente, visto que eles não apresentam história pregressa de sangramento. Os indivíduos com hemofilia A leve podem desenvolver inibidores sem nunca ter recebido infusões com preparações de fator VIII
- As portadoras obrigatórias são mulheres com mais de um filho hemofílico ou filhas de um hemofílico. Em geral, as portadoras apresentam níveis de fator VIII coagulante de cerca de 50%, porém esses níveis exibem uma ampla distribuição, e, quando há um desvio para baixos níveis, pode ocorrer sangramento clínico (“mulher hemofílica”). Um diagnóstico mais definitivo para portadoras suspeitas ou para diagnóstico pré-natal pode ser estabelecido por meio de análise genética utilizando técnicas com base no DNA. A anormalidade mais encontrada em portadoras de hemofilia A grave consiste na inversão do íntron 22 no gene do fator VIII. O diagnóstico genético é mais fácil nos portadores de fator IX, devido a uma grande deleção no gene do fator IX
- O diagnóstico de inibidores dos fatores VIII ou IX é estabelecido por ensaios específicos, e os títulos de inibidores são expressos em unidades Bethesda.

❑ Limitações

- A doença de von Willebrand tipo III e a forma grave 2 N exibem a mesma apresentação clínica da hemofilia, e ambas podem ter níveis muito baixos de F VIII. São necessários exames laboratoriais detalhados para distinguir essas duas condições da hemofilia. Além disso, ocorrem também em mulheres.

Leitura sugerida

Verbruggen B, Meijer P, Novakova I *et al*. Diagnosis of factor VIII deficiency Haemophilia. 2008; 14(Suppl 3):76–82.

Whelan SFJ, Hofbauer CJ, Horling FM *et al*. Distinct characteristics of antibody response against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. *Blood*. 2013; 121:1039–1048.

DOENÇA DE VON WILLEBRAND (DVW)

❑ Definição

O fator de Willebrand (FvW) resulta em sangramento mucocutâneo excessivo. Nos casos graves, ocorre defeito da coagulação. Trata-se da diátese hemorrágica herdada mais comum, observada em até 1% da população branca. O FvW é sintetizado nas células endoteliais e nos megacariócitos e liberado na forma de grandes multímeros. Sofre a ação de uma metaloprotease, ADAMTS 13, o que resulta na formação de multímeros de tamanho variável. Medeia a adesão das plaquetas por um receptor plaquetário GP1b. Além disso, atua como carreador do fator VIII. A herança da DvW é autossômica recessiva na maioria dos casos.

❑ Quando suspeitar?

Pacientes com história pessoal ou familiar de sangramento das mucosas (exceto a DvW do tipo 3, em que o sangramento é grave, e o tipo 2N, que simula a hemofilia) (ver adiante). As mulheres com menorragia grave manifestam a doença na menarca. Embora a DvW seja relativamente comum, nem todos os pacientes são diagnosticados. Isso porque nem todos apresentam história de sangramento pronunciado.

❑ Achados laboratoriais

- Devido à semelhança das manifestações clínicas da DvW e dos defeitos plaquetários, a investigação laboratorial para a função plaquetária e a DvW deve ser iniciada simultaneamente, exceto nos casos que apresentam história familiar definida
- É preciso ter em mente que existe um *continuum* dos níveis de FvW entre a população normal e os pacientes com DvW genuína. Estão sendo elaborados critérios mais bem definidos para estabelecer níveis de corte, bem como ensaios genéticos
- Exames de primeira linha:
  1. Ag FvW (FvW:Ag).
  2. Fator VIII coagulante.
  3. O ensaio do cofator de ristocetina (FvW:RCO) mede a atividade do FvW. Uma razão de FvW:RCo/FvW:Ag < 0,7 indica um defeito qualitativo do FvW.
  4. Atividade do FvW: um novo imunoensaio com látex para a quantificação do FvW tornou-se recentemente disponível no comércio. Demonstrou ter sensibilidade e especificidade muito altas para a atividade do FvW.
  5. O ensaio de ligação do colágeno é outro exame funcional usado por alguns laboratórios.
- Exames de segunda linha:
  1. Os multímeros do FvW constituem um ensaio útil para determinar vários subtipos da doença. Esse exame deve ser solicitado apenas quando for estabelecido o diagnóstico de DvW.
  2. Agregação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA): nesse ensaio, as plaquetas e o plasma do paciente são usados como fonte de FvW.
  3. Atualmente, estão sendo desenvolvidos testes genéticos.
- *Já foram descritas sete variantes clínicas* com base nos resultados laboratoriais e história clínica:
  1. A DvW do tipo 1 (70 a 80% dos casos) é um defeito quantitativo com sangramento leve. O diagnóstico pode ser difícil e exigir exames repetidos.
  2. A DvW do tipo 2A (10 a 15% dos casos) consiste em um defeito qualitativo, com sangramento moderado a grave. Não há multímeros de FvW de alto peso molecular.
  3. A DvW do tipo 2B é um defeito qualitativo raro com mutação pontual de "ganho de função" no domínio de ligação GP1B do FvW. Os pacientes apresentam aglutinação plaquetária espontânea, o que resulta em trombocitopenia. Não há multímeros de FvW de alto peso molecular. A administração de DDAVP é contraindicada.
  4. A DvW do tipo 2M é um defeito qualitativo raro, principalmente autossômico dominante, com

sangramento moderado a significativo. Existe um defeito no domínio de ligação de GP1b do FvW, impedindo a ligação às plaquetas. Nos tipos 2A, 2B e 2M, observa-se uma baixa razão (< 0,7) entre a atividade do FvW e o antígeno.

5. A DvW do tipo 2N é um defeito qualitativo raro, com sangramento moderado a grave. Existe um defeito no domínio de ligação FVIII do FvW. Simula a hemofilia.
6. A DvW do tipo 3 é um defeito quantitativo raro com sangramento grave. Esses pacientes podem desenvolver aloanticorpos contra o FvW após receber várias transfusões.
7. A DvW do tipo plaquetária não é uma variante verdadeira de DvW (ver p. 257), mas um defeito qualitativo das plaquetas, causado por um ganho de função no receptor GP1b das plaquetas. Isso leva a maior afinidade pela FvW, o que resulta em aglutinação espontânea das plaquetas e trombocitopenia. A DvW do tipo plaquetário pode ser diferenciada da DvW do tipo 2B por meio de exames de mistura ou de crioprecipitado. As plaquetas da síndrome de Bernard-Soulier (ver p. 257) não se agregam na presença de ristocetina. A condição precisa ser diferenciada da DvW.

- A DvW adquirida é observada em neoplasias linfoproliferativas, no mieloma múltiplo, na MGSI, em doenças autoimunes, no hipotireoidismo e na estenose aórtica devido à proteólise intensificada por estresse de cisalhamento, à comunicação interventricular e à telangiectasia GI
- Os principais padrões para diferenciar os vários tipos de DvW são descritos na Tabela 6.5.

❑ Limitações

- Os níveis de Ag e atividade do FvW são 20 a 30% inferiores em indivíduos do grupo O do que naqueles com outros grupos sanguíneos
- Os níveis de FvW flutuam. Tanto o FvW quanto o fator VIII são reagentes de fase aguda. Os níveis podem aumentar duas a cinco vezes com relação aos valores basais no terceiro trimestre de gravidez, com exercício vigoroso e estresse intenso. É preciso considerar outras variáveis pré-análise (coleta da amostra, armazenamento). Pode ser necessário repetir o teste.

Leitura sugerida

Branchford BR, Paola JD. Making a diagnosis of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:161–167.

Tabela 6.5 Subtipos de doença de von Willebrand.

Tipo	Ag FvW	FVIII	Cofator de ristocetina	Agregação plaquetária induzida pela ristocetina	Multímeros
1	↓	↓	↓	N/↓	N (globalmente ↓)
2A	↓/N	↓/N	↓	↓	Ausência de APM
2B	↓/N	↓/N	↓/N	↑	Ausência de APM
2 M	N	N	↓	↓	N
2 N	N	↓	N	N	N
3	↓	↓	↓	↓	↓ (globalmente baixos)
Tipo plaquetário	↓/N	↓/N	↓	↑	N

N, normal; ↓, diminuição; ↑, aumento com baixa dose de ristocetina; APM, multímeros de alto peso molecular.

Favaloro EJ, Mohammed S, Mcdonald J. Validation of improved performance for the automated von Willebrand factor

ristocetin cofactor activity assay. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:2842–2844.
Nichols WL, Hultin MB, James AH *et al*. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) expert panel report (USA). *Hemophilia*. 2008; 14:171–232.

DÉFICIT DE FATOR XII (F XII)

❑ Definição

Trata-se da via intrínseca da coagulação que começa pelo F XII, em uma reação envolvendo o cininogênio de alto peso molecular e a calicreína plasmática. A deficiência de F XII foi descrita pela primeira vez no pré-operatório de um paciente chamado Sr. Hageman (daí o sinônimo de fator de Hageman), que apresentava prolongamento do TTP, ausência de história de sangramento e ausência de deficiência de qualquer proteína da coagulação conhecida. O paciente veio a sucumbir de um evento trombótico. Os pacientes acometidos não apresentam diátese hemorrágica. A constatação de que os pacientes com deficiência grave de F XII, pré-calicreína e cininogênio de baixo peso molecular não apresentam sangramento, mesmo quando expostos a traumatismo intenso ou cirurgia, sugere que essas proteínas tenham atuação mínima ou nenhuma na hemostasia, embora possam desempenhar outras funções fisiológicas.

❑ Achados laboratoriais

- Os pacientes apresentam TP normal, porém com prolongamento variável do TTP, dependendo da gravidade da deficiência. O diagnóstico definitivo (necessário para descartar outras etiologias de prolongamento do TTP) é estabelecido pela determinação do nível do fator no plasma
- O F XII não é afetado pelo déficit de vitamina K ou pela administração de anticoagulantes orais.

❑ Níveis diminuídos

- Congênita – herança autossômica recessiva: os níveis de F XII são de 40 a 60% no estado heterozigoto e são indetectáveis nos homozigotos
- Adquirida
  - Choque séptico
  - Doença hepática grave
  - Síndrome nefrótica
  - Hiperlipoproteinemia tipo II
  - Pacientes com anticorpos anticardiolipina podem apresentar anticorpos circulantes contra o F XII, além de níveis de F XII falsamente diminuídos. Essa situação pode ser observada em pacientes com anticoagulante lúpico.

Leitura sugerida

Rennee T, Schmaier AH, Nickel KF *et al*. In vivo roles of factor XII. *Blood*. 2012; 120:4296–4303.

DÉFICIT DE FATOR XI (F XI)

O déficit de fator XI é, na maioria dos casos, um distúrbio hereditário autossômico recessivo. Foram descritas mais de 100 mutações no gene do F XI. Embora o déficit de F XI seja raro na população em geral, ele é comum em judeus Asquenazi e em alguns grupos árabes. O sangramento é muito variável, pois o fenótipo deficiente não acompanha o nível laboratorial do fator no que diz respeito ao sangramento. Os pacientes com deficiência leve de F XI podem apresentar complicações hemorrágicas. Enquanto isso, aqueles com deficiência grave podem não sofrer sangramento excessivo. Em geral, os pacientes homozigotos exibem déficit significativo de F XI mensurável, de $<$ 1 a 20%. Em geral, o déficit não está associado a hemorragia espontânea; todavia, esses indivíduos podem sofrer

sangramento excessivo após lesão ou cirurgia, sobretudo em áreas com alta atividade fibrinolítica, como cirurgias odontológicas. O autor observou a ocorrência de abortos espontâneos em uma paciente com déficit significativo de F XI. Os pacientes com déficit de F XI parecem estar protegidos contra o AVC isquêmico e a trombose venosa profunda. Por outro lado, os indivíduos com níveis elevados de F XI correm maior risco de trombose venosa e arterial. Os pacientes com déficit de F XI exibem TP normal, porém com prolongamento variável do TTP. O diagnóstico definitivo é estabelecido pela determinação dos níveis de F XI em cada paciente suspeito. O F XI não é afetado pelo déficit de vitamina K nem pela administração de anticoagulantes orais.

DÉFICIT DE FATOR XIII (F XIII)

❑ Definição

O fator XII promove a estabilidade do coágulo de fibrina. O déficit de fator XIII é uma condição rara, herdada como caráter autossômico recessivo. Pode levar à diátese hemorrágica de intensidade variável. Tipicamente, os indivíduos acometidos apresentam sangramento do coto umbilical durante os primeiros dias de vida, bem como sangramento pós-operatório e intracraniano. O déficit também está associado a aborto recorrente e cicatrização tardia de feridas.

- Congênita
  - Diversas mutações levam ao déficit de F XIII. A maioria dos pacientes com déficit de F XIII carece do fator no plasma e nas plaquetas
- Adquirida
  - Doença hepática, prematuridade, plasmocitoma, cirurgia, coagulação intravascular disseminada
  - Leucemia promielocítica aguda e algumas leucemias crônicas
  - Pode haver desenvolvimento de aloanticorpos em pacientes com déficit importante após exposição terapêutica ao antígeno. Podem surgir anticorpos inibidores após exposição a determinados fármacos, como fenitoína, isoniazida, penicilina ou ácido valproico. O desenvolvimento de anticorpos contra o F XIII pode levar à ocorrência de sangramento grave.

❑ Achados laboratoriais

- Um ensaio qualitativo investiga a solubilidade do coágulo em ureia 5 M. O coágulo plasmático de um paciente com deficiência de F XIII é facilmente dissolvido em ureia, ácidos e bases, enquanto no controle normal o coágulo permanece sólido. Se o teste for positivo, são recomendados exames de mistura para descartar um inibidor do fator XIII. Se não for detectado nenhum inibidor, o déficit deve ser confirmado por um teste quantitativo
- O déficit de F XIII não afeta o TP (RNI), o TTP, o tempo de trombina ou os níveis de fibrinogênio
- O F XIII não é afetado pelo déficit de vitamina K nem por anticoagulantes orais.

Leitura sugerida

Lorand L. Factor XIII and the clotting of fibrinogen: from basic research to medicine. *J Thromb Haemost*. 2005; 3:1337–1348.



DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS ADQUIRIDOS DE ETIOLOGIA MULTIFATORIAL

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

❑ Definição

A coagulação intravascular disseminada é uma síndrome complexa sistêmica adquirida, que provoca tanto hemorragia quanto trombose. Trata-se de uma condição secundária, que se desenvolve como complicação de vários

distúrbios (Tabela 6.6).

Tabela 6.6 Etiologias subjacentes comuns da coagulação intravascular disseminada.

Infecções	Sepse bacteriana, gram-positiva e gram-negativa
	Prevalência na meningococcemia
	Viremia
Choque	Séptica
	Hemorrágica
Anormalidades metabólicas	Acidose
Acidentes obstétricos	Eclâmpsia, embolia por líquido amniótico, retenção de feto morto, descolamento da placenta
Neoplasias	Neoplasias malignas metastáticas, sobretudo do pâncreas, da próstata; adenocarcinomas
Condições hematológicas	Leucemias agudas, sobretudo promielocítica
	Hemólise intravascular devido a transfusões de sangue incompatível
	Distúrbios mieloproliferativos
Lesões físicas	Traumatismo maciço ou fechado, com extensa lesão tecidual; cirurgia de grande porte
	Queimaduras
Malformação vascular (coagulação intravascular disseminada crônica)	Hemangiomas capilares (síndrome de Kasabach-Merritt); hemangiomas gigantes; grande aneurisma aórtico
Toxinas	Picadas de serpente, picadas de aranha reclusa marrom

A coagulação intravascular disseminada consiste na ativação sistêmica da coagulação, o que resulta em diversos trombos na microcirculação, consumo de proteínas da coagulação e plaquetas, levando, por sua vez, a uma diátese hemorrágica. O depósito intravascular de fibrina resulta da produção de trombina mediada por fator tecidual. O mecanismo fibrinolítico torna-se paralelamente ativado, exacerbando a tendência hemorrágica. Os casos de coagulação intravascular disseminada são, em sua maioria, fulminantes. Nos casos crônicos e de baixo grau, a coagulação sanguínea é ativada continuamente ou de modo intermitente por pequenas quantidades de fator tecidual, como as que são liberadas por neoplasias malignas disseminadas.

❑ Quando suspeitar?

Na maioria dos casos de coagulação intravascular disseminada aguda, deve-se suspeitar da condição em um paciente na UTI com falência de órgãos, sangramento e eventos trombóticos, sobretudo na pequena vasculatura e nos locais dos cateteres. O diagnóstico subjacente que leva à suspeita de coagulação intravascular disseminada crônica inclui sepse, traumatismo, câncer, complicações obstétricas e reações imunológicas graves.

❑ Achados laboratoriais

- Os achados laboratoriais de coagulação intravascular disseminada variam. Dependem da etiologia subjacente e do estágio da síndrome. O fibrinogênio, uma proteína reagente de fase aguda, pode estar elevado em uma fase precoce, porém diminui progressivamente em consequência de seu consumo, conforme o distúrbio evolui. A fibrinólise patológica, que sempre ocorre no início do processo, pode diminuir ou desaparecer nos casos muito graves, quando as proteínas fibrinolíticas são consumidas completamente
- Por outro lado, pode ocorrer desenvolvimento de fibrinólise primária na ausência de coagulação intravascular disseminada, conforme observado com a infusão direta de agentes trombolíticos e no paciente

com câncer de próstata

- Como a coagulação intravascular disseminada é, basicamente, um diagnóstico estabelecido à cabeceira de um paciente gravemente enfermo, ele deve ser considerado quando, além do sangramento e de eventos trombóticos, identifica-se uma lesão de órgãos-alvo
- Os exames laboratoriais repetidos são mais úteis do que uma única determinação. Os achados descritos adiante são categorizados em três grupos.
  1. Ativação procoagulante e consumo
     - Pode-se observar um prolongamento variável do TP, do TTP e do tempo de trombina; todavia, são inespecíficos e, portanto, de valor diagnóstico limitado
     - O fibrinogênio mostra-se útil quando realizado de modo seriado, visto que consegue demonstrar a existência de um processo dinâmico de coagulopatia de consumo em virtude de seu declínio progressivo
     - As contagens de plaquetas podem estar diminuídas, mas a trombocitopenia é inespecífica. Nos casos de trombocitopenia e trombose, pode ser necessário descartar a possibilidade de TIH
     - Os melhores marcadores de hipercoagulabilidade consistem na elevação do dímero D. Para evitar resultados falso-positivos, recomenda-se um ensaio menos sensível, como o látex semiquantitativo, em vez dos testes supersensíveis para dímero D do tipo ELISA, que são usados para descartar a TVP e a EP
     - Os seguintes ensaios são reproduzíveis e apresentam um alto valor preditivo positivo; todavia, não estão disponíveis na maioria dos laboratórios hospitalares: aumento dos fragmentos de protrombina (F1 e F2), fibrinopeptídios A e B, complexos de trombina-antitrombina e fibrina solúvel
     - Muitos fatores da coagulação ou proteínas inibitórias, proteínas C e S, estão diminuídos em decorrência de seu consumo. Os mais sensíveis e os que sofrem maior redução são os fatores V e VIII. Sua determinação não é necessária para o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada
     - Como a coagulação intravascular disseminada é uma síndrome microangiopática, ocorre desenvolvimento de anemia hemolítica com esquistócitos no esfregaço de sangue periférico em casos graves
     - A obtenção de evidências laboratoriais de falência de órgãos é obrigatória para o diagnóstico e requer, na maioria dos casos, um perfil bioquímico típico para insuficiência renal ou falência de outros órgãos.
  2. Ativação fibrinolítica: níveis elevados de produção de degradação da fibrina (fibrinogênio) (PDF), dímero D com látex (ver anteriormente). Na fibrinólise primária, os PDF estão acentuadamente elevados, mas não os dímeros D, e as contagens de plaquetas estão normais.
  3. Consumo de inibidores
     - Diminuição progressiva da antitrombina (ATIII)
     - Níveis elevados de trombina-antitrombina e plasmina-antiplasmina
     - Diminuição da alfa-2-antiplasmina (desnecessária para o estabelecimento do diagnóstico).

❑ Recomendações

- Sugerimos um perfil de coagulação intravascular disseminada simples e seletivo, com base nas três categorias mencionadas anteriormente: titulação do dímero D com látex, PDF e ATIII. Os ensaios seriados de ATIII mostram-se úteis para observar a evolução da síndrome, pois a ocorrência de uma acentuada redução indica um prognóstico sombrio. Os PDF e os dímeros D também estão elevados na coagulação intravascular disseminada crônica. Além do painel anterior, é obrigatório obter painéis bioquímicos para avaliar a lesão de órgãos-alvo
- Outras recomendações foram publicadas pela International Society on Thrombosis and Haemostasis, em

2003, e revisadas em 2007, bem como pelo Japanese Ministry of Healty and Welfare, em 1987.

Leitura sugerida

Takemitsu T, Wada H, Hatada T *et al*. Prospective evaluation of three diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2011; 105:40–44.

Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med*. 2000; 28:1777–1780.

TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA (THH)

❑ Definição

A THH é uma doença vascular autossômica, manifestada por epistaxe, telangiectasias mucocutâneas e gastrintestinais e malformações arteriovenosas nas circulações pulmonar, cerebral ou hepática. Foi previamente descrita com o acrônimo de doença de Osler-Weber-Rendu. Essa doença rara resulta de angiogênese anormal, principalmente em decorrência de duas mutações: os genes de endoglina (ENG) e ACVLR1 (ALK1), o que leva a THH1 e THH2, respectivamente. Além disso, casos raros apresentam uma mutação no gene MADH4, que codifica o fator de transcrição SMAD4.

❑ Quando suspeitar?

- Pacientes que apresentam três dos quatro critérios seguintes:
  - Epistaxe espontânea e recorrente
  - Várias telangiectasias (lábios, cavidade oral, dedos das mãos, nariz)
  - História familiar em parente(s) de primeiro grau
  - Lesões viscerais com telangiectasias ou fístulas arteriovenosas.

❑ Achados laboratoriais

- *Testes moleculares:* dispõe-se de testes genéticos para os genes de endoglina, ACVRL1 e SMAD4. Uma dessas mutações é observada em 90% dos pacientes com diagnóstico clínico de THH. Também se recomenda o diagnóstico molecular para a triagem dos parentes de primeiro grau suspeitos
- O *hemograma completo* e os *níveis séricos de ferro* detectam a anemia ferropriva na maioria dos pacientes com manifestações hemorrágicas recorrentes
- O estabelecimento de um diagnóstico definitivo é obrigatório, visto que estão sendo elaborados tratamentos antiangiogênicos.

Leitura sugerida

Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchau H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:1447–1456.

FALÊNCIA HEMOSTÁTICA NA CIRURGIA CARDIOPULMONAR A CÉU ABERTO

❑ Definição e etiologia

O sangramento constitui uma complicação comum em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca a céu aberto (aproximadamente 30% dos pacientes necessitam de transfusões de hemácias após cirurgia cardiopulmonar a céu aberto). A etiologia do sangramento é multifatorial, conforme indicado pelas múltiplas anormalidades laboratoriais. Ocorre ativação das plaquetas, do sistema fibrinolítico, das vias da coagulação tanto extrínseca quanto intrínseca e do sistema complemento, o que resulta em sangramento e, possivelmente, trombose. As principais causas de sangramento na cirurgia com circulação extracorpórea são excesso de heparina, fibrinólise e diminuição na contagem e na função das plaquetas. Outra causa de sangramento que resulta em necessidade de transfusões

consiste no uso de agentes antiplaquetários e antitrombóticos além da heparina: clopidogrel ou prasugrel, anti-GPIIb/IIIa, como abciximabe, e ácido acetilsalicílico. O tromboembolismo venoso (TEV e EP) ocorre com frequência, porém pode ser difícil diagnosticá-lo.

❑ Achados laboratoriais

- A hemostasia, a função plaquetária e a fibrinólise podem ser monitoradas por técnicas convencionais ou, no centro cirúrgico, por tromboelastografia
  - Trombocitopatia (defeito funcional das plaquetas): ocorrência frequente, devido à ativação das plaquetas durante a cirurgia com circulação extracorpórea; exacerbada pelo uso de fármacos que interferem na função plaquetária
  - Trombocitopenia: ocorre declínio temporário das plaquetas. Ao final da cirurgia, a contagem costuma estar reduzida em 40 a 60%, devido à hemodiluição, à ativação e ao consumo durante o procedimento com circulação extracorpórea. Em certas ocasiões, o declínio pode ser mais acentuado e comprometer a hemostasia
  - Hiperfibrinólise: elevação dos produtos de degradação da fibrina (fibrinogênio) (PDF)
  - O sangramento causado pela heparina costuma estar relacionado com a inativação incompleta pela protamina. O "rebote de heparina" é um termo que se refere à liberação tardia de heparina do sistema linfático após a depuração da protamina do plasma. Pode resultar em sangramento após o término da cirurgia. A "resistência à heparina" pode ser secundária à deficiência de antitrombina. A infusão excessiva da própria protamina também pode resultar em sangramento
  - Coagulação intravascular disseminada: as concentrações de dímero D e dos fibrinopeptídios A e B estão aumentadas.

COAGULOPATIA DA DOENÇA HEPÁTICA

❑ Definição

Trata-se de uma síndrome de *sangramento* excessivo, às vezes com *trombose*, em consequência de doença hepática grave. A coagulopatia é multifatorial, devido às numerosas funções do fígado na hemostasia e na trombose. Os fatores da coagulação estão, em sua maioria, diminuídos, com exceção do fibrinogênio, fator VIII e fator de von Willebrand (FvW). Embora o fibrinogênio sofra uma acentuada redução na doença hepática avançada, o fator VIII e o fator de von Willebrand estão, com frequência, bastante aumentados. A protease de clivagem do FvW ADAMTS13 está reduzida na cirrose hepática. Os anticoagulantes de ocorrência natural (proteína C, proteína S, antitrombina) também estão diminuídos. Essas alterações levam a um reequilíbrio da coagulação e, com frequência, a pouca correlação entre os níveis medidos dos fatores da coagulação e o sangramento clínico ou trombose.

- Síntese diminuída dos fatores da coagulação → sangramento. A pré-calicreína e o fator VII são as primeiras proteínas da coagulação que estão diminuídas na doença hepática. O fibrinogênio é uma das últimas proteínas a sofrer diminuição
- Depuração diminuída dos fatores da coagulação ativados (sobretudo fator Xa) → tendência à coagulação intravascular disseminada
- Síntese diminuída de plasminogênio e proteínas C, S, antitrombina → tendência à trombose
- Síntese diminuída de inibidores fibrinolíticos → fibrinólise excessiva com maior sangramento, porém contrabalançada pela diminuição do plasminogênio
- Síntese de fatores da coagulação anormais → sangramento; em certas ocasiões, risco de trombose
- Hiperesplenismo → trombocitopenia que exacerba o sangramento
- A coagulopatia do transplante de fígado é extremamente complexa, com predomínio de coagulação intravascular disseminada e fibrinólise patológica.

❑ Achados laboratoriais

- Prolongamento do TP (não se recomenda a RNI para avaliar a função hepática ou a diátese hemorrágica da doença hepática)
- O TTP está prolongado, porém menos consistentemente do que o TP
- Diminuição dos fatores V, VII, II, IX e X
- O nível de antitrombina está diminuído
- Inibidores fibrinolíticos: o inibidor da fibrinólise ativado por trombina (TAFI), o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e a alfa-2-antiplasmina estão diminuídos
- A triagem para coagulação intravascular disseminada pode ser positiva. Pode ser difícil diferenciar a coagulação intravascular disseminada da fibrinólise excessiva. As duas condições podem coexistir.

Leitura sugerida

Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010; 116:878–885.

Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011; 365:147–156.

ANTICOAGULANTES, CIRCULANTES

❑ Definição

Os anticoagulantes circulantes são anticorpos que inibem a função de fatores da coagulação específicos, mais comumente os fatores VIII ou IX. Os anticoagulantes podem ser adquiridos após várias transfusões em hemofílicos (aloanticorpos) ou espontâneos (autoanticorpos), mais comumente contra o fator VIII. O anticoagulante lúpico não é um anticoagulante, mas protrombótico.

❑ Quando suspeitar?

Deve-se suspeitar de anticoagulante circulante em duas condições:

- Paciente com hemofilia A ou B ou, raramente, outra deficiência congênita de fatores da coagulação, que foi submetido a várias transfusões e cujo sangramento não cessa com a infusão do fator ausente
- Indivíduo de meia-idade, sobretudo se for portador de linfoma, ou mulher no pós-parto que apresenta hemorragia não provocada: autoanticorpos contra o fator VIII na maioria dos casos.

❑ Achados laboratoriais e interpretação

- No paciente com hemofilia, as determinações do fator ausente não demonstram nenhuma elevação após infusões
- No paciente sem história pregressa de sangramento, o achado de prolongamento do TTP deve levantar a suspeita de anticoagulante circulante adquirido. Se a incubação a 37°C de metade do plasma normal misturado com metade do plasma do paciente durante 1 a 2 h não corrigir o TTP prolongado, significa que existe anticoagulante circulante
- Deve-se efetuar uma titulação específica da potência do inibidor para os inibidores dos fatores VIII ou IX, sendo os resultados expressos em unidades Bethesda Inhibitor.



DISTÚRBIOS TROMBÓTICOS

TROMBOFILIA

❑ Definição

A trombofilia pode ser definida como a tendência hereditária ou adquirida a sofrer episódios trombóticos, devido a uma anormalidade no sistema da coagulação (ou seja, estado hipercoagulável). A trombose pode ter predileção por artérias ou veias. Nos pacientes com trombofilia herdada, 50% dos eventos trombóticos ocorrem no contexto de um

fator de risco adquirido.

❑ Quando suspeitar?

1. Suspeita de trombofilia herdada
   A. Trombofilia venosa
      - História familiar de TEV e TEV em uma idade jovem (< 45 anos)
      - TEV recorrente
      - TEV após provocação mínima ou sem provocação
      - TEV em local incomum (membro superior, veia mesentérica, veia cerebral)
      - Embolia pulmonar (EP) sem etiologia evidente
      - Púrpura fulminante neonatal
      - Necrose cutânea induzida por varfarina
   B. Trombofilia arterial
      - Pacientes com eventos trombóticos arteriais inesperados/inexplicados.
2. Suspeita de hipercoagulabilidade adquirida
      - Pacientes com tromboembolismo venoso ou arterial não provocado, na ausência de história familiar conhecida. Alguns pacientes podem apresentar eventos trombóticos tanto venosos quanto arteriais.

❑ Achados laboratoriais

Quando devem ser realizados os testes para trombofilia herdada, em quais indivíduos e que tipo de testes?

Não existe nenhuma urgência na obtenção de exames para trombofilia em pacientes que apresentam tromboembolismo venoso (TEV) agudo, visto que essa informação não modifica as decisões relativas à terapia aguda. Deve-se considerar uma pesquisa para trombofilia, quando indicado, nos casos em que o paciente se recuperou do evento agudo e, a rigor, quando a administração de varfarina e/ou heparina foi interrompida durante, pelo menos, 2 a 4 semanas.

I. *Suspeita de trombofilia herdada*
   ■ *Os exames para trombofilia herdada têm apenas um propósito limitado e não devem ser realizados de modo rotineiro: os pacientes que sofreram um episódio de TEV e que apresentam trombofilia correm apenas um pequeno risco de eventos recorrentes.*
      ▼ *As exceções são a identificação de familiares imediatos assintomáticos de pacientes com TEV, cujos testes são positivos para trombofilia.*
   A. Trombofilia venosa: as causas mais comuns de trombofilia venosa herdada consistem em mutação do fator V de Leiden e mutação do gene da protrombina. As deficiências as proteínas C e S, a deficiência de antitrombina e a disfibrinogenemia são muito raras. Atualmente, a atividade elevada do fator VIII coagulante é aceita como marcador independente de risco aumentado para trombose.
      - *Exames de primeira linha.**
         - Resistência a proteína C-ativada (RPCA): ensaio funcional
         - Protrombina G20210A: ensaio genético
         - Atividade da proteína C**: ensaio funcional
         - Atividade da proteína S: ensaio funcional
         - Atividade da antitrombina (AT): ensaio funcional
      - *Exames de segunda linha.*
         - Mutação do fator V de Leiden (se a RPCA estiver anormal): ensaio genético
         - Antígeno da proteína C (se o exame funcional estiver baixo)
         - Antígeno da proteína S (total e livre) (se o exame funcional estiver baixo)
         - Antígeno AT (se o exame funcional estiver baixo), exceto na coagulação intravascular

disseminada, heparinoterapia ou doença hepática: os ensaios imunológicos raramente são necessários

- *Exames de terceira linha.*
  - Tempo de trombina e fibrinogênio para a disfibrinogenemia
  - Fator VIII coagulante
- Outros fatores da coagulação selecionados (fibrinogênio, fatores VII, IX, FvW) para avaliar se existem elevações pronunciadas – sua utilidade ainda não foi bem identificada. O fibrinogênio também pode ser investigado para a disfibrinogenemia.
  - Homocisteína (pode ser também valiosa para a trombofilia arterial congênita)

B. Trombofilia arterial*
  - Perfil lipídico
  - Lipoproteína a
  - Homocisteína

II. *Suspeita de hipercoagulabilidade adquirida*

- ■ Exames de primeira linha:
  - ▼ Anticoagulante lúpico
  - ▼ Anticorpos anticardiolipina e anti-beta-2 glicoproteína 1 (IgG e IgM)
  - ▼ Anticorpos antinucleares (ANA)
- ■ Coagulação intravascular disseminada (painel recomendado: PDF, dímero D com látex, antitrombina)
- ■ A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) precisa ser descartada
  - ▼ TVP/EP: deve-se utilizar um ensaio quantitativo sensível a ELISA para dímeros D com relação a um algoritmo de probabilidade
  - ▼ Perfil lipídico
  - ▼ Homocisteína
- ■ Exames de segunda linha:
  - ▼ Investigação abrangente de possível neoplasia subjacente ou distúrbio mieloproliferativo, como a mutação JAK-2
  - ▼ Devem ser considerados como fatores de risco
  - ▼ Gravidez
  - ▼ Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) – citometria de fluxo
  - ▼ Fármacos: quimioterapia, talidomida, lenalidomida, tamoxifeno, contraceptivos e terapia de reposição hormonal
- ■ Se houver forte suspeita de PTT, iniciar a terapia e solicitar a pesquisa de ADAMTS 13
- ■ Doença renal crônica e síndrome nefrótica
- ■ Se houver suspeita de leucemia promielocítica, solicitar exames complementares (FISH, cariótipo, citometria de fluxo) no aspirado de medula óssea e instituir imediatamente a terapia.

Leitura sugerida

Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008; 112:19–27.

Huisman MV, Klok FA. How I diagnose acute pulmonary embolism. *Blood*. 2013; 121:4443–4448.

Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:150–155.

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDIO

❑ Definição

A síndrome do anticorpo antifosfolipídio (SAF) é um distúrbio protrombótico autoimune, que pode afetar a circulação tanto venosa quanto arterial. As outras manifestações clínicas importantes são obstétricas. Os critérios laboratoriais consistem em detecção do *anticoagulante lúpico (AL)* (ver adiante), ELISA para beta-2 *glicoproteína 1* e anticorpos *anticardiolipina* do isótipo IgG ou IgM (ver pp. 750-752). O diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolipídio exige tanto as manifestações clínicas quanto a conformação laboratorial com persistência de anticorpos durante, pelo menos, 12 semanas. Os anticoagulantes lúpicos estão mais comumente associados a eventos trombóticos do que os anticorpos anticardiolipina (ACA). Os anticorpos antifosfolipídio (APLA) vão contra proteínas plasmáticas de ligação a fosfolipídios. Os APLA compreendem uma família heterogênea de autoanticorpos e aloanticorpos (subclasses IgG e IgM) contra proteínas plasmáticas específicas com *afinidade* por superfícies de fosfolipídios. Os alvos antigênicos consistem em beta-2 glicoproteína 1, fator II (protrombina) e, possivelmente, proteína C, proteína S, cininogênios, fator H do complemento e anexina V. Os subgrupos mais comumente detectados de APLA são ACA, anticorpos antiprotrombina e anticorpos anti-beta-2 glicoproteína 1 (anti-beta-2 GP1).

❑ Quem deve ser investigado para a síndrome do anticorpo antifosfolipídio?

Pacientes clínicos: a SAF ocorre como condição primária ou no contexto de uma doença subjacente, mais comumente o lúpus eritematoso sistêmico (LES), ou outros distúrbios do tecido conjuntivo, infecções ou fármacos. As veias profundas dos membros inferiores e a circulação arterial cerebral constituem os locais trombóticos mais comuns.

Observa-se o desenvolvimento de *SAF catastrófica* em um pequeno grupo de pacientes, levando à falência de vários órgãos, com alta taxa de mortalidade.

Pacientes obstétricas: morte fetal inexplicada de feto morfologicamente normal com 10 semanas ou mais de gestação; aborto antes da 34ª semana de gestação ou com 34 semanas devido a pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia ou insuficiência placentária; início precoce (segundo trimestre ou início do terceiro trimestre) de retardo acentuado do crescimento intrauterino e parto prematuro.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

❑ Achados laboratoriais

Não existe nenhum teste patognomônico para a síndrome do anticorpo antifosfolipídio. Deve-se solicitar um painel de testes. Tipicamente, efetua-se uma triagem para SAF com testes com base na coagulação, a fim de detectar o anticoagulante lúpico. Os anticorpos anticardiolipina (ACA) e o anticorpo anti-β2 GP 1 devem ser obtidos paralelamente.

O *AL* é identificado por testes com base na coagulação, em que os anticorpos prolongam o tempo de coagulação do TP ou do TTP. O TP está comumente prolongado, porém pode exibir apenas prolongamento limítrofe ou até mesmo ser normal. Nem todos os reagentes para o TTP irão demonstrar um prolongamento, visto que muitos são insensíveis ao AL.

Testes com base na coagulação para AL:

1. O TP é obtido, principalmente, para descartar o efeito de anticoagulantes orais ou outros anticoagulantes. É seguido de dois testes de triagem.
2. O TTP, utilizando um reagente para TTP sensível ao AL.
3. O TP, utilizando um reagente diluído, confirma a suspeita de AL se estiver prolongado. Se o TP ou o TTP estiverem prolongados, prosseguir com um teste confirmatório.
4. No teste para AL Staclot, o reagente inibe os anticorpos AL por fosfolipídio de fase hexagonal. Quando existe anticoagulante lúpico, o tempo de coagulação prolongado no TP ou no TTP é corrigido. Assim, confirma-se o diagnóstico de AL.
5. Recomenda-se um segundo teste, o tempo com veneno de víbora de Russell diluído (dRVVT). Esse reagente ativa o fator X da coagulação. Se o dRVVT estiver prolongado, deve-se suspeitar de AL. Um teste confirmatório reconhece o AL se o tempo de coagulação diminuir.

6. A determinação do nível de *fator II* está indicada para pacientes com TP acentuadamente prolongado e/ou manifestações hemorrágicas. Nesses pacientes, podem ser encontrados anticorpos contra o fator II.

Imunoensaios

- O ELISA é usado para a detecção de ACA IgG ou IgA. Sua utilidade está sendo atualmente debatida
- ELISA para anti-β2 GP 1
- O ensaio para ANA pode ser positivo em baixos títulos (1:40-1:160) em metade dos pacientes com SAF
- Teste sorológico biologicamente falso-positivo para sífilis
- *Hemograma completo* para investigação de possível anemia, leucopenia e, sobretudo, trombocitopenia
- *Sorologia para LES*
- *Provas de função renal.*

❑ Limitações

A detecção de AL é mais difícil (mas não impossível) quando o paciente está sendo tratado com heparina ou anticoagulantes orais. *O laboratório deve ser notificado sobre a terapia com anticoagulante* quando esses exames são solicitados.

Leitura sugerida

Giannakopoulos B, Krilis SA. Mechanism of disease: the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368:1033–1044.

Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y *et al*. How we diagnose the antiphospholipid antibody syndrome. *Blood*. 2009; 113:985–994.

Rand JH, Wolgast LR. Dos and don’ts in diagnosing antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:455–459.

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA/SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA (PTT/SHU)

❑ Definição

A PTT e a SHU são microangiopatias trombóticas graves, caracterizadas por agregados plaquetários sistêmicos, que provocam isquemia em vários sistemas de órgãos, trombocitopenia e fragmentação dos eritrócitos. Essas condições manifestam-se por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e, em determinadas ocasiões, comprometimento neurológico e renal. A PTT e a SHU são distúrbios que exibem muitas semelhanças. Todavia, existem diferenças suficientes para que essas duas condições sejam discutidas separadamente.

❑ Quando suspeitar?

PTT

- Classicamente, foram descritos pacientes com PTT que apresentam a seguinte pêntade: febre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, comprometimento da função renal e comprometimento da função neurológica. Na realidade, a maioria dos pacientes apresenta alguns dos componentes da pêntade, mas nem todos eles, e os critérios da pêntade não mais utilizados
- A PTT pode ser congênita ou adquirida, em decorrência de anticorpos direcionados contra a ADAMTS 13 (Figura 6.4). A forma hereditária, muito menos comum, é conhecida como síndrome de Upshaw-Schulman. Ela resulta de mutação do gene ADAMTS13 homozigota ou heterozigota composta
- A ADAMTS13 é uma metaloprotease, que cliva componentes de peso molecular muito alto do pró-FvW, reduzindo a propensão do pró-FvW a aglutinar as plaquetas *in vivo*. Sua ausência leva à liberação de multímeros de FvW trombogênicos de peso molecular muito alto na circulação
- A PTT pode ser amplamente dividida em duas categorias: a PTT idiopática aguda (clássica), observada em cerca de um terço dos casos; e a PTT secundária (em dois terços dos casos), na qual é possível identificar

uma condição ou agente etiológico: infecções bacterianas ou virais (incluindo AIDS) e gravidez (sobretudo durante o terceiro trimestre ou no período pós-parto), determinados fármacos: inibidores ADP da função plaquetária (ticlopidina [raramente usada hoje em dia] e, raramente, clopidogrel]), quinina, mitomicina C, cisplatina, bleomicina, α-interferona, ciclosporina, tacrolimo, outros agentes imunossupressores ou quimioterápicos, neoplasia maligna disseminada e transplante de células-tronco alogênicas. A PTT clássica ocorre principalmente em adultos e exibe maior incidência nas mulheres.

SHU

- A SHU é, predominantemente, uma doença pediátrica. Manifesta-se comumente em uma criança com dor abdominal e diarreia sanguinolenta recentes e que desenvolve anemia hemolítica microangiopática aguda, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. Trata-se de uma complicação de infecção causada por uma cepa de *E. coli* 0157:H7 produtora de verotoxina (a causa mais comum nos EUA) ou *Shigella* (ver Figura 6.4). Em vários países, outras bactérias foram identificadas como agente etiológico na SHU. A SHU é uma doença autolimitada
- A SHU atípica, que compreende aproximadamente 10% dos casos, é, hoje em dia, um termo reservado para a SHU causada por anormalidades reguladoras do complemento. Nesses pacientes, pode-se detectar um baixo nível sérico de C3.

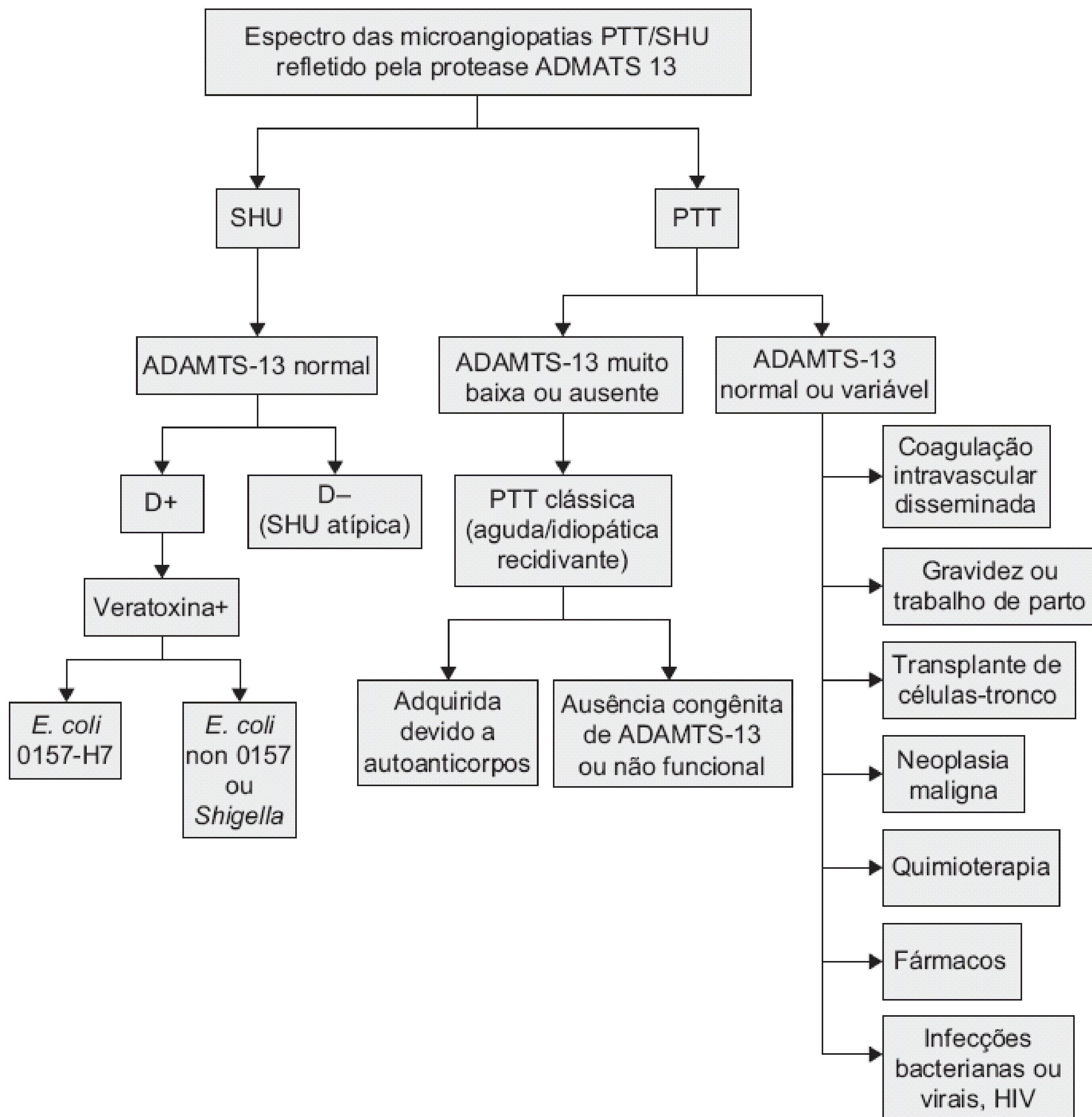


Figura 6.4 O espectro da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)/síndrome hemolítico-urêmica (SHU), refletido pela protease ADAMTS 13. *E. coli, Escherichia coli.*

❑ Achados laboratoriais

PTT

- *Hemograma completo*
  - Anemia hemolítica microangiopática com Hb < 8 g/ℓ
  - A contagem de leucócitos pode estar elevada (com neutrofilia) ou normal
  - Plaquetas: trombocitopenia grave (habitualmente < 20.000/μℓ), que responde rapidamente à terapia efetiva
  - Esfregaço de sangue periférico: os eritrócitos fragmentos (esquistócitos) (ver p. 853) representam > 1% dos eritrócitos (ou dois ou mais por CGA); diminuem com a resposta à terapia (em raros casos, os esquistócitos estão ausentes). Características: eritrócitos nucleados; pontilhado basofílico; policromasia em decorrência da reticulocitose
- O nível de LDH está muito elevado (não é incomum a observação de um nível > 1.000 U/ℓ na

apresentação); os níveis diminuem com o tratamento e são úteis para avaliar a resposta

- Nível diminuído de haptoglobina
- Nível elevado de bilirrubina indireta
- O teste de Coombs direto é negativo
- O coagulograma é normal e ajuda a descartar a possibilidade de coagulação intravascular disseminada (ver p. 264)
- Pode ocorrer aumento da creatinina, porém uma elevação pronunciada favorece o diagnóstico de SHU
- A sorologia para HIV é necessária, a fim de descartar o HIV como agente etiológico
- ADAMTS13 (ver Figura 6.4)
  - As medições da ADAMTS 13 têm mais utilidade de modo retroativo para confirmar o diagnóstico de PTT e para acompanhamento, visto que o ensaio fornece uma informação prognóstica útil. Os novos ensaios de "segunda geração" são de execução mais fácil, disponíveis em alguns laboratórios comerciais e tem um curto prazo de obtenção dos resultados
  - *Em nenhuma circunstância, o médico deve aguardar os resultados dos níveis de ADAMTS13 ou dos anticorpos contra essa enzima para iniciar a terapia se existirem outros critérios para a PTT.* Os níveis plasmáticos extremamente baixos de ADAMTS13 são característicos da PTT, porém não são totalmente específicos, visto que, em certas ocasiões, são encontrados em casos de anemia microangiopática sem PTT. A ausência de ADAMTS13 por ocasião do diagnóstico é preditiva de episódios recidivantes em quase metade dos casos
  - Nas microangiopatias trombóticas associadas ao transplante de células-tronco alogênicas, quimioterapia e outros fármacos, bem como na SHU (ver adiante), os níveis da protease estão normais na maioria dos casos. Como 94 a 97% dos casos de PTT idiopática são adquiridos e causados por anticorpos anti-ADAMTS13, deve-se efetuar uma pesquisa para anticorpos simultaneamente com a determinação da enzima.

SHU

- O hemograma completo, os níveis de LDH, haptoglobina e bilirrubina indireta, o teste de Coombs direto e os resultados do coagulograma são semelhantes aos da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)
- Na maioria dos casos, o nível de creatinina está muito elevado à apresentação
- O exame de urina pode revelar proteinúria e cilindros hemáticos
- A ADAMTS13 está normal na maioria dos casos de SHU.

Leitura sugerida

George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010; 116:4060–4069.

Kremer Hovinga JA, Lammle B. Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:610–616.

OUTRAS CONDIÇÕES

DISTÚRBIOS POR SOBRECARGA DE FERRO E HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA (HH)

❑ Definição

O termo distúrbio por sobrecarga de ferro (DSF) refere-se a pacientes com aumento das reservas de ferro em consequência de aporte de ferro que ultrapassa a capacidade do corpo de eliminá-lo. Em virtude de sua toxicidade, o ferro em excesso resulta em lesão tecidual (cirrose hepática, frequentemente acompanhada de carcinoma hepatocelular, diabetes melito e miocardiopatia). O distúrbio por sobrecarga de ferro pode ser primário, comumente hereditário ou secundário (adquirido). A forma mais comum de DSF primário na América do Norte e na Europa Ocidental é a HH.

Hemocromatose hereditária (primária)

- A HH é um defeito autossômico recessivo ligado a HLA, causado pela absorção duodenal aumentada de ferro de fontes dietéticas, o que resulta em depósito excessivo de ferro em vários órgãos. A HH é causada por um gene anormal encontrado em 10% da população caucasiana (ver adiante, em Testes genéticos). A doença manifesta, diferentemente do fenótipo genotípico ou bioquímico, é muito rara. O ferro em excesso é tóxico para as células, devido à produção excessiva de radicais livres e reação de Fenton
- Outras formas genéticas de hemocromatose são hemocromatose hereditária juvenil, hemocromatose neonatal, aceruloplasminemia, mutações no receptor de transferrina 22 ou ferroportina-1 e sobrecarga de ferro africana (absorção aumentada hereditária e aporte excessivo combinados, observados sobretudo em populações Bantu).

Hemocromatose secundária

- Administração aumentada e a longo prazo de medicamento à base de ferro
- Anemias com eritropoese não efetiva e/ou hemólise extravascular (sobretudo quando associada a múltiplas transfusões): anemia falciforme, betatalassemia major, anemia aplásica, síndromes mielodisplásicas
- Hemodiálise crônica
- Porfiria cutânea tardia (minor)
- Hepatopatia alcoólica (depósito de ferro nas células de Kupffer) e outros distúrbios hepáticos crônicos
- Após *shunts* portossistêmicos.

❑ Quando suspeitar?

Deve-se suspeitar de DSF em indivíduos com história familiar de HH ou, na sua ausência, naqueles que apresentam doença hepática crônica, hiperpigmentação cutânea ou diabetes melito sem fatores predisponentes, bem como em pacientes com artrite, miocardiopatia ou hipogonadismo inexplicáveis. A fraqueza e a letargia também podem constituir manifestações iniciais da HH. Os indivíduos com a forma secundária de DSF costumam apresentar uma história de doença que predispõe a reservas aumentadas de ferro ou múltiplas transfusões de hemácias.

❑ Achados laboratoriais

- O diagnóstico de DSF é estabelecido pela demonstração de aumento do ferro corporal com determinações dos níveis séricos de ferro, técnicas radiológicas (RM utilizando técnicas especiais), *biopsia hepática* e avaliação da resposta à flebotomia, quando clinicamente indicado. Quando existe a suspeita de uma das formas hereditárias, os testes genéticos são úteis
- A saturação da transferrina constitui o melhor método para a triagem de populações de ascendência da Europa Setentrional com suspeita de DSF. Um valor persistente de > 45% desde o início da vida continua sendo o melhor teste fenotípico preditivo para a mutação C282Y homozigota (ver adiante). A saturação percentual da transferrina costuma ser > 70% e pode alcançar 100%
- A capacidade total de ligação do ferro é um ensaio semelhante à saturação de transferrina e o acompanha, aumentando com o crescimento das reservas de ferro
- São encontrados níveis séricos elevados de ferritina em, aproximadamente, dois terços dos pacientes com DSF. Níveis superiores a 300 µg/ℓ nos homens e > 200 µg/ℓ nas mulheres sem evidências de doença inflamatória ou autoimune constituem os limiares recomendados para a triagem adicional de DSF. O nível sérico de ferritina costuma ser > 1.000 µg/ℓ por ocasião do diagnóstico e indica o acúmulo bioquímico de ferro tecidual. O limiar crítico associado ao desenvolvimento de cirrose hepática não é conhecido
- O nível sérico costuma estar aumentado (> 200 µg/dℓ nas mulheres e > 250 µg/dℓ nos homens), porém se trata de um teste menos confiável, sobretudo quando realizado isoladamente
- Outros exames laboratoriais exploram a lesão de vários órgãos, como:
  - ▼ Avaliação para diabetes melito
  - ▼ Condrocalcinose (pseudogota)
  - ▼ Disfunção hipofisária

- Provas de função hepática
- Testes genéticos para HH. Nota: a análise fenotípica deve constituir a primeira etapa na triagem para HH, e as estratégias de triagem devem incluir a determinação da saturação da transferrina e do nível sérico de ferritina, antes de recorrer a testes genéticos
  - Hemocromatose genética HFE
  - Na maioria dos pacientes de ascendência europeia, a HH resulta de mutações em dois genes específicos, conhecidos como HFE, encontrados no *locus* de histocompatibilidade principal no cromossomo 6. O gene HFE apresenta duas mutações de sentido incorreto comuns: a C282Y (rara em populações não brancas) e a H63D (encontrada em indivíduos tanto brancos quanto não brancos), porém com papel menos bem definido na HH
  - Os pacientes com genótipo C282Y/C282Y são homozigotos para HH e correm risco de doença HH fenotípica. A doença parece ter baixa penetrância. O motivo da ocorrência da penetrância totalmente expressa desses genes permanece desconhecido. Em geral, observa-se que os indivíduos homozigotos apresentam maior prevalência de provas de função hepática anormais, independentemente de outras manifestações da HH. Os fatores modificadores podem ser genéticos, além de levar em conta o sexo e a ingestão elevada de ferro ou de álcool. *Não se recomenda a triagem genética da população para essas mutações em indivíduos que não apresentam sinais clínicos ou bioquímicos de hemocromatose. A triagem de famílias com um probando identificado com HH pode ser útil para identificar outros membros afetados com as mesmas mutações*
  - Os pacientes com genótipo C282Y/tipo silvestre são heterozigotos para HH e correm menos risco de sobrecarga de ferro
- Os pacientes com genótipo C282Y/H63D (um alelo com cada mutação) têm uma probabilidade de 60% de apresentar DSF de grau intermediário, e 35% exibem reservas normais de ferro
- Hemocromatose genética não HFE
  - A hemocromatose juvenil (HJ) resulta de uma mutação no gene HJV no cromossomo 1q21. Trata-se de um distúrbio autossômico recessivo raro, semelhante à HH, porém com início na segunda década de vida; uma forma grave de HJ é causada por mutações em HAMP, o gene da hepcidina (em sua forma silvestre, a hepcidina torna-se elevada para bloquear a absorção de ferro quando as reservas de ferro tornam-se aumentadas)
  - A ocorrência e as mutações no gene da ferroportina causam hemocromatose hereditária autossômica dominante
  - As mutações nos genes da transferrina e ceruloplasmina provocam distúrbios autossômicos recessivos de sobrecarga de ferro.

❑ Limitações

- Os níveis séricos de ferritina podem estar elevados em condições inflamatórias graves e na cirrose hepática, na ausência de distúrbio de sobrecarga de ferro. Em pacientes com HH, os níveis tornam-se elevados em uma fase mais tardia da vida, em comparação com a saturação de transferrina
- Os níveis séricos de ferro exibem flutuação diurna, sendo os valores mais baixos observados ao final do dia, e os mais altos entre 7 h da manhã e meio-dia.

Leitura sugerida

Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood*. 2010; 116:317–325.

Camaschella C. Treating iron overload. *N Engl J Med*. 2013; 368:2325–2327.

Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med*. 2012; 366:348–359.

Hoffbrand AV, Taher A, Cappelini MD. How I treat transfusional hemochromatosis. *Blood*. 2012; 120:3657–3669.

*Com coautoria de Patricia Minehart Miron, PhD & Hongbo Yu, MD, PhD.

*A classificação franco-americana-britânica, como era anteriormente usada, baseava-se em critérios morfológicos.

*Com coautoria de Patricia Minehart Miron, PhD & Hongbo Yu, MD, PhD.

*Coautoria de Patricia Miron, PhD

*A LMC atípica é uma designação empregada por alguns hematologistas para referir-se a casos que simulam a LMC, porém sem qualquer evidência de fusão dos genes BCR-ABL. Esses casos são classificados pela OMS no grupo de distúrbios mieloproliferativos/mielodisplásicos. Outra variante é a leucemia neutrofílica crônica rara, caracterizada por hiperplasia dos granulócitos maduros e níveis elevados de LAP, porém ausente no cromossomo Filadélfia.

*Coautoria de Patrícia Minehart Miron, PhD & Hongbo Yu, MD, PhD.

*Coautoria de Patricia Minehart Miron, PhD.

*A quinina está presente em certos refrigerantes.

*Pode ser vantajoso solicitar simultaneamente os cinco exames de primeira linha, visto que os casos de trombofilia venosa herdada costumam ser causados por um defeito poligênico.

**A terapia com varfarina reduz os fatores dependentes de vitamina K, como as proteínas C, S e Z, e resulta em valores espuriamente baixos nesses pacientes. Atualmente, não se recomenda o teste para proteína Z.

*Não há nenhuma indicação registrada para solicitar os exames sugeridos para trombofilia venosa nos casos de trombofilia arterial (exceto para a RPCA na trombofilia pediátrica com acidente vascular encefálico isquêmico idiopático).

CAPÍTULO 7

Distúrbios Renais

M. Rabie Al-Turkmani

- Abscesso renal
- Acidose tubular renal
- Doença por lesão mínima
- Doença renal crônica
- Estenose da artéria renal
- Glomerulonefrite
- Glomerulonefrite membranoproliferativa
- Glomerulonefrite membranosa
- Glomerulonefrite pós-infecciosa
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva (ou crescêntica)
- Glomeruloesclerose segmentar e focal
- Hipercalciúria
- Infarto renal
- Lesão renal aguda (insuficiência renal aguda)
- Necrose tubular aguda
- Nefrite intersticial
- Nefropatia hipercalcêmica
- Nefropatia por ácido úrico
- Nefropatia por IgA
- Nefropatia por radiação
- Nefrosclerose hipertensiva
- Síndrome hepatorrenal
- Síndrome nefrítica
- Síndrome nefrótica
- Trombose da veia renal

Distúrbios renais congênitos

- Doença cística medular do rim
- Doença de von Hippel-Lindau
- Doença renal policística
- Malformação parenquimatosa renal
- Nefrite hereditária (síndrome de Alport)
- Nefronoftíase
- Nefropatia da membrana basal fina (hematúria familiar benigna)
- Rim ectópico
- Rim em ferradura
- Rim esponjoso medular

Distúrbios renais em algumas doenças

- Doença renal associada à amiloidose
- Esclerodermia, doença renal na

Nefrite lúpica
Nefrite na púrpura de Henoch-Schönlein
Nefropatia diabética
Nefropatia falciforme
Poliarterite nodosa, doença renal na
Rim no mieloma
Tuberculose renal

Transplante de rim

Tumores renais

Carcinoma de células renais
Tumor de células justaglomerulares
Tumor de Wilms

Este capítulo fornece as informações mais recentes sobre o diagnóstico das doenças renais comuns. Além disso, oferece uma revisão dos distúrbios congênitos e dos tumores do rim, bem como do comprometimento renal em determinadas doenças. Cada entrada está organizada com uma definição sucinta do distúrbio, informações sobre a apresentação clínica e achados laboratoriais. As doenças infecciosas dos rins e do sistema urinário são discutidas em outros capítulos deste livro (ver o Capítulo 3, Distúrbios do Sistema Geniturinário, e o Capítulo 13, Doenças Infecciosas).

ABSCESSO RENAL

Ver Infecções do Sistema Urinário no Capítulo 3, Distúrbios do Sistema Geniturinário.

ACIDOSE TUBULAR RENAL

- A acidose tubular renal (ATR) refere-se a um grupo de distúrbios em que ocorre desenvolvimento de acidose metabólica, devido a defeitos na capacidade de os rins acidificarem adequadamente a urina
- Todas as formas de ATR (1-4) caracterizam-se por hiato aniônico normal e acidose metabólica hiperclorêmica.

❑ ATR distal (tipo 1)

- Caracteriza-se por secreção deficiente de H^+ e, portanto, de amônio pelos ductos coletores
- Deve-se suspeitar de ATR distal em todo paciente com acidose metabólica que apresente hiato aniônico (HA) normal e pH urinário inadequadamente alto
- As principais causas em adultos consistem em doença autoimune (p. ex., síndrome de Sjögren, LES, artrite reumatoide) e hipercalciúria (p. ex., intoxicação por vitamina D, hiperparatireoidismo). Além disso, determinados fármacos (p. ex., ifosfamida, anfotericina B) e outras doenças (pielonefrite, doença de Hodgkin, crioglobulinemia, amiloidose, sarcoidose, rim esponjoso medular) também podem causar ATR distal. Em crianças, a causa mais comum consiste em ATR distal hereditária.

❑ Achados laboratoriais

- pH urinário alto (> 5,3; habitualmente na faixa de 6,5-7), independentemente da concentração sérica de bicarbonato. Um pH urinário inferior a 5,3 geralmente descarta o diagnóstico de ATR distal (mas não proximal). Tipicamente, a concentração urinária de sódio é de > 2,5 mEq/l. A excreção urinária de amônio encontra-se reduzida e pode ser calculada indiretamente pela determinação do hiato aniônico ou do hiato osmolal urinário. Esse parâmetro possibilita diferenciar os pacientes com ATR distal daqueles que apresentam acidose metabólica com hiato aniônico normal e hipopotassemia devido a outras causas
- O nível sanguíneo de potássio costuma ser baixo

- Acidose hiperclorêmica e baixa concentração sérica de bicarbonato (que pode ser de < 10 mEq/l)
- O teste de carga de amônio revela uma incapacidade de acidificação da urina abaixo de um pH de 5,3.

❑ ATR proximal (tipo 2)

- Essa condição resulta da absorção deficiente de bicarbonato no túbulo proximal, que causa perda de bicarbonato na urina. Essa perda prossegue até que a concentração sérica de bicarbonato alcance um nível baixo o suficiente para possibilitar a reabsorção de todo o bicarbonato filtrado
- Pode ocorrer como distúrbio isolado ou em associação a uma disfunção tubular proximal generalizada, denominada síndrome de Fanconi, em que a reabsorção de outros solutos está comprometida, como fosfato, glicose, ácido úrico e aminoácidos. Isso resulta em desmineralização óssea (osteomalacia ou raquitismo), devido à perda de fosfato
- A ATR proximal deve-se mais comumente a uma excreção aumentada de cadeias leves no mieloma múltiplo e em outras gamopatias monoclonais. Outras causas de ATR proximal são fármacos (p. ex., inibidores da anidrase carbônica, ifosfamida, aminoglicosídios), metais pesados (p. ex., chumbo, mercúrio) e deficiência de vitamina D. As causas primárias de ATR proximal podem ser idiopáticas ou familiares (p. ex., mutações para transferência do bicarbonato, tirosinemia, galactosemia, doença de Wilson, cistinose e deficiência de anidrase carbônica do tipo 2).

❑ Achados laboratoriais

- pH urinário variável, conforme o paciente seja ou não tratado com terapia com álcalis (em geral elevado na terapia com álcalis e apropriadamente de 5,3 ou menos nos pacientes não tratados, cujo nível de bicarbonato filtrado é inferior ao limiar reabsortivo do bicarbonato)
- Concentração sérica baixa de bicarbonato (12 a 20 mEq/l) com acidose hiperclorêmica. A infusão intravenosa (IV) de bicarbonato de sódio (0,5 a 1,0 mEq/kg/hora) provoca elevação da concentração sérica de bicarbonato para valores normais (18 a 20 mEq/l) e rápido aumento do pH urinário (> 7,5) e da fração de excreção do bicarbonato (> 15 a 20%).

❑ ATR combinada ou mista (tipo 3)

A ATR mista costuma se referir a uma síndrome autossômica recessiva rara, que resulta da deficiência de anidrase carbônica II e que apresenta características da ATR tanto distal quanto proximal.

❑ ATR hiperpotassêmica (tipo 4)

- Esse tipo resulta da deficiência de aldosterona (p. ex., insuficiência suprarrenal primária, inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), doença grave, distúrbios hereditários) ou da resistência tubular à ação da aldosterona (p. ex., pseudo-hipoaldosteronismo)
- Caracteriza-se por acidose metabólica hiperclorêmica leve e hiperpotassemia
- Principais achados laboratoriais: concentração sérica de bicarbonato tipicamente de > 17 mEq/l, pH urinário de < 5,3 e nível plasmático aumentado de potássio
- Ver Tabela 7.1.

Leitura sugerida

Kelepouris E, Agus ZS. Overview of renal tubular acidosis. In: Basow DS (ed). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2013.

DOENÇA POR LESÃO MÍNIMA

❑ Definição

Essa condição constitui a causa mais comum de síndrome nefrótica na população pediátrica, sendo responsável por 70 a 90% dos casos em crianças de < 10 anos de idade e por 50% dos casos em crianças de mais idade. Trata-se

também de uma importante causa de síndrome nefrótica em adultos (10 a 15% dos casos).

Tabela 7.1 Características dos diferentes tipos de acidose tubular renal.

	ATR distal (Tipo 1)	ATR proximal (Tipo 2)	ATR hiperpotassêmica (Tipo 4)
Defeito primário	Comprometimento da acidificação distal	Reabsorção proximal deficiente de bicarbonato	Secreção diminuída de aldosterona ou resistência à ação da aldosterona
Acidose hiperclorêmica	Presente	Presente	Presente (leve)
pH urinário	> 5,3	Variável (dependendo do nível sérico de bicarbonato)	< 5,3
Bicarbonato sérico	Costuma ser reduzido (pode ser < 10 mEq/l)	12 a 20 mEq/l	> 17 mEq/l
Potássio sérico	Reduzido (corrigido com terapia com álcali)	Reduzido (diminui ainda mais com terapia com álcali)	Aumentado

❑ Quando suspeitar?

Os candidatos são pacientes com início súbito de síndrome nefrótica, que pode ser de ocorrência primária ou em consequência a fármacos, infecções, distúrbios autoimunes ou neoplasias malignas, sobretudo neoplasias malignas hematológicas (doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin ou leucemia).

❑ Achados laboratoriais

- Proteinúria acentuada (> 3,5 g/dia), principalmente albuminúria
- Hipoalbuminemia (< 2 g/dl) e, na maioria dos casos, hiperlipidemia
- Achados normais na microscopia óptica e ausência de depósitos de imunoglobulina ou de complemento na microscopia de imunofluorescência
- O apagamento difuso dos podócitos é visível à ME. Ocorre hematúria microscópica em menos de um terço dos pacientes.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

❑ Definição

- Ocorre doença renal crônica (DRC) quando há alteração progressiva e irreversível na estrutura e função dos rins, que se reflete na diminuição gradual da TFG e no aumento da ureia e creatinina e/ou albuminúria. Essa condição torna-se mais prevalente com o avanço da idade
- A DRC é definida pela Kidney Disease Outcomes Quality Initiativ (KDOQI) da seguinte maneira:
  - ▼ Lesão renal por ≥ 3 meses caracterizada por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins, com ou sem diminuição da TFG, manifestada por anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal
  - ▼ TFG < 60 ml/minuto/1,73 m^2 por ≥ 3 meses, com ou sem lesão renal
- A DRC é dividida em cinco estágios, com base na TFG (ver Tabela 7.2). O estágio 5, ou insuficiência renal, é o estágio mais avançado. O termo doença renal em estágio terminal (DRET) refere-se à insuficiência renal crônica tratada com diálise ou com transplante.

Tabela 7.2 Classificação e plano de ação clínico para a doença renal crônica.

Estágio	Descrição	TFG (mℓ/min/1,73 m2)	Ação*

	Com risco aumentado	≥ 60 (com fatores de risco para DRC)	Triagem, redução do risco de DRC
1	Lesão renal com TFG normal ou ↑	≥ 90	Diagnóstico e tratamento, Tratamento das condições comórbidas, Redução da velocidade da progressão, Redução do risco de DCV
2	Lesão renal com leve ↓ da TFG	60 a 89	Estimativa da evolução
3	↓ Moderada da TFG	30 a 59	Avaliação de tratamento das complicações
4	↓ Grave da TFG	15 a 29	Preparação para terapia renal substitutiva
5	Falência renal	< 15 (para diálise)	Terapia renal substitutiva (se houver uremia)

A área sombreada identifica pacientes que apresentam doença renal crônica. A área não sombreada designa indivíduos que correm maior risco de desenvolver doença renal crônica.

*Envolve as ações dos estágios precedentes.

TFG, taxa de filtração glomerular; DRC, doença renal crônica; DCV, doença cardiovascular.

Fonte: National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(Suppl 1):S1-S266.

- A DRC costuma ser assintomática nos estágios iniciais (1 a 3). Os sintomas e as complicações metabólicas (p. ex., anemia, hiperparatireoidismo, desequilíbrio hidreletrolítico) costumam surgir nos estágios mais avançados, quando a TFG cai para menos de 30 ml/minuto/1,73 m^2
- Outro sistema de estadiamento utiliza a razão entre a albumina e a creatinina urinária (mg/g): estágio 1: < 30 mg/g; estágio 2: 30 a 299 mg/g; estágio 3: ≥ 300 mg/g
- A distinção entre as formas aguda, subaguda e crônica de doença renal nem sempre é bem definida, mas pode ser importante, pois a lesão renal aguda (LRA) pode ser reversível, o que não ocorre com a DRC. O tamanho reduzido do rim (demonstrado na ultrassonografia) indica uma fase crônica
- A maioria dos casos de DRC deve-se a doença glomerular, doença tubular ou intersticial ou uropatia obstrutiva de longa duração.

❑ Quando suspeitar?

- Pacientes que tiveram lesão renal aguda ou glomerulonefrite
- Pacientes com doenças que podem induzir ou propagar uma doença renal, como diabetes melito ou hipertensão arterial
- Pacientes cujos sinais/sintomas se desenvolvem de modo insidioso, o que sugere uremia (fácil fatigabilidade, anorexia, vômitos, alterações do estado mental, crises convulsivas) ou edema generalizado
- Pacientes nos quais são descobertas incidentalmente anormalidades da função renal ou no exame de urina
- Pacientes com história familiar de DRC ou que apresentam alguma anormalidade renal congênita.

❑ Achados laboratoriais

Indicam-se os exames laboratoriais quando há suspeita de doença renal. Enquanto a insuficiência renal não for grave, a adaptação da função tubular possibilita a excreção relativamente normal de água e de sódio.

- Ocorre aumento paralelo nos níveis séricos de creatinina ou ureia
- A depuração de creatinina, estabelecida por fórmulas bem aceitas, é usada para calcular a TFG (TFG estimada ou TFGe). Em geral, esse parâmetro é considerado o melhor índice de função renal global, e as determinações repetidas, juntamente aos valores de creatinina, estabelecem se o paciente apresenta doença estável ou progressiva. A TFG não tem nenhum valor diagnóstico etiológico
- A albuminúria é um marcador de lesão renal e costuma ser determinada pelo cálculo da razão albumina-creatinina (RAC) em uma amostra de urina "aleatória". Um ponto de corte de 30 mg/g para a RAC indica

anormalidade (ver Figura 7.1).

- Exame de urina
  - O exame microscópico constitui uma importante ferramenta para definir a etiologia da DRC. Em geral, são encontrados leucócitos, hemácias e cilindros
  - O exame com fitas reagentes para albumina, glicose, pH, nitrato e sangue contribui para determinar a etiologia da DRC
- A determinação do pH do sangue pode ser útil, pois a acidose é uma complicação frequente da DRC avançada
- As anormalidades séricas são hipofosfatemia, hiperpotassemia, hiponatremia, hipocalcemia e hipermagnesemia. O ácido úrico e a amilase também podem estar aumentados
- Podem ocorrer hipoalbuminemia e hiperlipidemia (aumento dos níveis de triglicerídios, colesterol e VLDL); a sua presença é comum na síndrome nefrótica. A hipergamaglobulinemia com gamopatia monoclonal sugere "rim do mieloma" como etiologia da DRC
- A anemia é causada por uma redução na síntese de eritropoetina e, em geral, desenvolve-se com a redução da função renal para 30 a 50% do normal
- Os testes para coagulação podem ser afetados pelos subprodutos urêmicos, como o ácido guanidinossuccínico e a produção em excesso de óxido nitroso pelos vasos urêmicos, o que resulta em função plaquetária anormal.

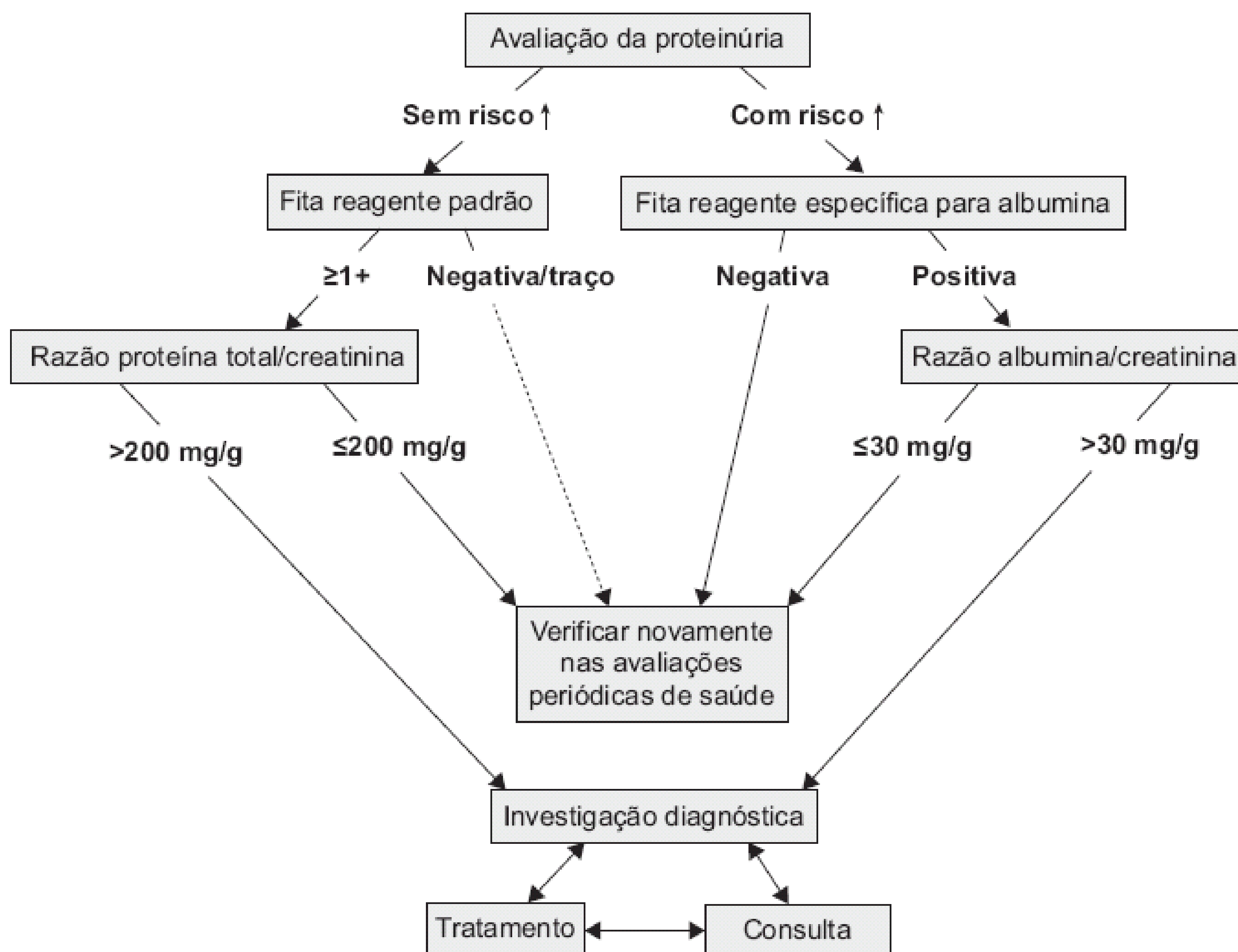


Figura 7.1 Avaliação da proteinúria em pacientes com doença renal não diagnosticada.

Leitura sugerida

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification

and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(Suppl 1):S1–S266. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf

Stevens PE, Levin A *et al*. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013; 158(11):825–830.

ESTENOSE DA ARTÉRIA RENAL

❑ Definição

- Estreitamento de uma ou de ambas as artérias renais ou seus ramos
- Causada por aterosclerose e, com menos frequência, por displasia fibromuscular
- Com frequência, leva à hipertensão arterial e à insuficiência renal crônica. Pode ocorrer também nefropatia isquêmica, com lesão irreversível do parênquima e falência renal.

❑ Quando suspeitar?

- Os candidatos são os pacientes com hipertensão arterial de início recente, oscilações rápidas da pressão arterial ou aumento na gravidade da hipertensão diagnosticada, sobretudo quando esta se torna refratária ao tratamento anti-hipertensivo
- Os fatores de risco consistem em idade avançada, outras lesões ateroscleróticas e doença renal crônica.

❑ Achados laboratoriais

- Os achados laboratoriais são inespecíficos. O diagnóstico é estabelecido por exames de imagem
- É comum a presença de proteinúria leve
- A ureia e a creatinina podem exibir aumento recente
- A atividade da renina plasmática (ARP) nas veias periféricas costuma estar aumentada.

GLOMERULONEFRITE

❑ Definição e classificação

- A glomerulonefrite (GN) é uma doença renal caracterizada pela inflamação dos glomérulos e por hematúria. Pode ser aguda ou crônica e, com frequência, está associada a diminuição da TFG, presença de proteinúria, edema, hipertensão arterial e, às vezes, oligúria
  - Define-se a GN aguda como o início súbito de hematúria, proteinúria e cilindros hemáticos
    - A GN crônica pode desenvolver-se ao longo de vários anos e, em um subgrupo de pacientes, acaba evoluindo para a insuficiência renal
- As doenças glomerulares podem ser divididas em tipos não proliferativos e proliferativos
- As doenças glomerulares não proliferativas dividem-se em:
  - Glomeruloesclerose segmentar e focal
  - Glomerulopatia membranosa
  - Doença por lesão mínima
- As doenças glomerulares proliferativas dividem-se em:
  - Nefropatia por IgA
  - GN pós-infecciosa
  - GN membranoproliferativa
  - GN rapidamente progressiva
- A GN pode ser um distúrbio primário, devido a causas intrínsecas ao rim, ou ser secundária a distúrbios autoimunes, infecções, diabetes melito ou tratamento farmacológico

- As condições associadas à GN também podem ser classificadas como mediadas por anticorpos ou mediadas por células, infecciosas ou não infecciosas, ou hipocomplementêmicas ou normocomplementêmicas.

❑ Mediadas por anticorpos

- Por exemplo, doença por anticorpos contra a membrana basal glomerular (MBG) (síndrome de Goodpasture), após transplante renal
- Doenças mediadas por imunocomplexos (que tipicamente exibem hipocomplementemia): p. ex., nefropatia por IgA, lúpus eritematoso sistêmico (LES), GN pós-infecciosa aguda, GN membranoproliferativa.

❑ Mediadas por células

- São exemplos a granulomatose de Wegener e a poliarterite.

❑ Infecciosas

- Pós-estreptocócica aguda (GN por estreptococo beta-hemolítico do grupo A)
- Não pós-estreptocócica: bacteriana (p. ex., endocardite infecciosa, bacteriemia), viral (p. ex., infecções por HBV, HCV, CMV), parasitária (p. ex., triquinose, toxoplasmose, malária) ou fúngica.

❑ Não infecciosas

- Multissistêmica (p. ex., LES, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Goopasture, síndrome de Alport)
- Doença glomerular primária (p. ex., nefropatia por IgA, GN membranoproliferativa).

❑ Hipocomplementêmicas

- Doenças renais intrínsecas (sobretudo GN pós-estreptocócica, GN membranoproliferativa)
- Sistêmicas (p. ex., LES, crioglobulinemia).

❑ Normocomplementêmicas

- Doença renal intrínseca (p. ex., nefropatia por IgA, GN rapidamente progressiva idiopática)
- Sistêmicas (p. ex., poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener)
- Ver Tabela 7.3.

❑ Evoluções clínicas da GN

O espectro clínico da GN compreende:

- Proteinúria subnefrótica assintomática, sem hematúria
- Proteinúria assintomática com hematúria: a coexistência de proteinúria e hematúria assintomáticas aumenta substancialmente o risco de lesão glomerular significativa, hipertensão arterial e disfunção renal progressiva em comparação com a situação de proteinúria assintomática isolada
- Síndrome nefrótica: proteinúria acima de 3,5 g em 24 h, acompanhada de edema, hipoalbuminemia, hiperlipidemia e lipidúria
- Síndrome nefrítica: proteinúria não nefrótica, hematúria e tendência à redução da TFG
- Evolução da glomerulonefrite rapidamente progressiva, com proteinúria não nefrótica, hematúria associada a rápido declínio da TFG e insuficiência renal aguda
- Hematúria macroscópica associada a doenças glomerulares, que surge principalmente em crianças e adultos jovens com manifestações de nefropatia por IgA e de GN pós-infecciosa. A manifestação característica da nefropatia por IgA consiste em hematúria franca episódica, que ocorre simultaneamente com infecção das vias respiratórias superiores, enquanto, na GN pós-infecciosa, observa-se um período latente de 2 a 3 semanas entre a infecção e o aparecimento de hematúria

Tabela 7.3 Complemento sérico na nefrite aguda.

Distúrbio	Porcentagem aproximada de casos
Níveis séricos diminuídos de C3 ou complemento hemolítico	
Doença sistêmica	
LES (focal)	75
LES (difuso)	90
Endocardite bacteriana subaguda	90
Nefrite de shunt	90
Crioglobulinemia	85
Doença renal	
GN pós-estreptocócica aguda	90
GN membranoproliferativa	
Tipo I	50 a 80
Tipo II	80 a 90
Nível sérico normal de complemento	
Doença sistêmica	
Poliarterite nodosa	
Granulomatose de Wegener	
Vasculite por hipersensibilidade	
Púrpura de Henoch-Schönlein	
Síndrome de Goodpasture	
Abscesso visceral	
Doença renal	
Nefropatia por IgG-IgA	
GN rapidamente progressiva idiopática	
Doença por anticorpos contra a membrana basal glomerular	
Doença por imunocomplexos	
Achados de imunofluorescência negativos	

- Ver Figura 7.2.

Leitura sugerida

Klinger M, Mazanowska O. Primary idiopathic glomerulonephritis: modern algorithm for diagnosis and treatment. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118(10):567–571.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

❑ Definição

- A GN membranoproliferativa (GNMP) responde por, aproximadamente, 10% de todos os casos de

glomerulonefrite confirmada por biopsia e constitui a terceira causa principal de doença renal terminal entre as glomerulonefrites primárias

- A GNMP pode ser primária ou secundária a doenças sistêmicas (p. ex., LES, neoplasias, gamopatia monoclonal ou infecções (sobretudo HCV com crioglobulinemia)
- A GNMP manifesta-se mais comumente na infância, mas pode ocorrer em qualquer idade. Os pacientes podem apresentar várias manifestações, desde hematúria microscópica até glomerulonefrite grave associada a hipertensão arterial e síndrome nefrótica. A evolução clínica pode ser clinicamente ativa, ou pode haver períodos de remissão. Cerca de 50% dos pacientes sem tratamento apresentam insuficiência renal crônica dentro de 10 anos

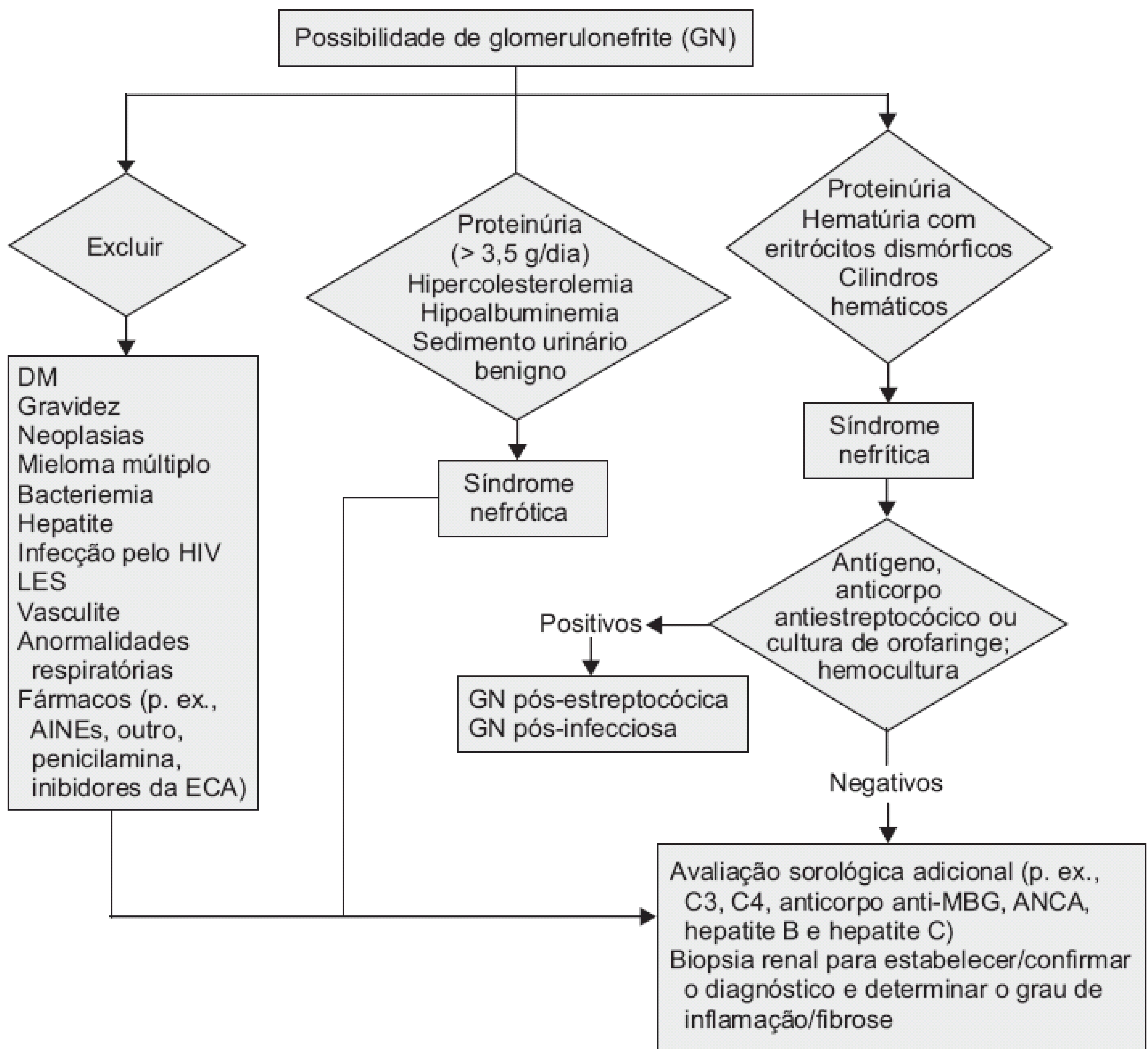


Figura 7.2 Algoritmo para a avaliação da glomerulonefrite.

- Com base nos achados de microscopia eletrônica, a GNMP é tradicionalmente classificada em tipo I (idiopática, mais comum), tipo II ou tipo III (raro). Em outra classificação, mais útil e com base no processo patogênico envolvido, a GNMP divide-se em: mediada por imunocomplexos, mediada por complemento ou GNMP sem depósito de imunoglobulina ou complemento.

❑ Achados laboratoriais

- Graus graus variáveis de proteinúria, que pode ser pronunciada ou alcançar a faixa nefrótica

- Hematúria em pacientes com doença ativa
- Níveis séricos diminuídos de C3 do complemento. O C4 pode estar normal ou diminuído. A evolução clínica não está relacionada com os níveis séricos de complemento
- TFG < 80 ml/minuto/1,73/m^2 em dois terços dos pacientes
- Exames relevantes para a detecção das causas secundárias podem ser úteis (p. ex., sorologia e cultura para detecção de infecções, anticorpos anti-MBG, crioglobulinas, eletroforese das proteínas séricas e imunofixação, pesquisa de anticorpo antinuclear.

Leitura sugerida

Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012; 366(12):1119–1131.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

❑ Definição

- A GN membranosa é uma doença mediada por anticorpos, em que os imunocomplexos se localizam entre a face externa da membrana basal glomerular e as células epiteliais. Esses complexos são formados pela ligação de anticorpos a antígenos que constituem parte da membrana basal ou provenientes de outro local e depositados pela circulação sistêmica
- Costuma ocorrer em adultos e constitui a segunda causa mais comum de síndrome nefrótica
- Pode ser primária (≥ 75% dos casos) ou secundária. A GN membranosa secundária pode ser causada por doenças autoimunes (p. ex., LES), infecções (p. ex., HBV, sífilis, malária, esquistossomose, hanseníase), fármacos (p. ex., AINEs, penicilamina) ou neoplasias (p. ex., linfoma não Hodgkin, leucemia, carcinomas, melanoma)
- Aproximadamente 20% dos pacientes evoluem para a DRET em 20 a 30 anos.

❑ Achados laboratoriais

- Proteinúria pronunciada; muitos pacientes apresentam síndrome nefrótica
- Pode haver hematúria microscópica
- Autoanticorpos dirigidos contra o receptor de fosfolipase-A2 (PLA2R-Ab), principalmente da classe IgG4, podem ser encontrados em 70% dos pacientes com GN membranosa primária, e os níveis observados correlacionam-se com a evolução clínica e a proteinúria
- O diagnóstico definitivo é estabelecido por biopsia renal, que fornece achados diagnósticos na microscopia óptica, de imunofluorescência e eletrônica.

Leitura sugerida

Floege J. Primary glomerulonephritis: a review of important recent discoveries. *Kidney Res Clin Pract*. 2013; 32(3):103–110.

GLOMERULONEFRITE PÓS-INFECCIOSA

❑ Definição

- A GN pós-infecciosa (GNPI) ocorre após infecção, habitualmente por uma cepa nefritogênica do *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A (GN pós-estreptocócica [GNPE])
- Trata-se do distúrbio glomerular mais comum em crianças e adolescentes entre 5 e 15 anos de idade
- Acredita-se que a patogenia esteja relacionada com depósitos de imunocomplexos na membrana basal glomerular, causando lesão glomerular. Apenas 1 a 2% dos casos evoluem para a GN crônica.

❑ Achados laboratoriais

- Evidências de infecção por *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A na cultura de amostras de orofaringe
- **Achados sorológicos:** a pesquisa de anticorpo antiestreptolisina O (ASO) é o exame laboratorial mais solicitado para confirmar uma infecção estreptocócica recente. Os títulos de ASO permanecem elevados por vários meses em 50 a 80% dos pacientes. A pesquisa de anti-DNase B é outra prova sorológica para confirmar uma infecção prévia por estreptococos do grupo A
- **Exame de urina:**
  - Hematúria: macroscópica ou microscópica. A hematúria microscópica pode ocorrer durante a infecção febril inicial das vias respiratórias superiores, em seguida, reaparecer com a nefrite em 1 a 2 semanas e persistir durante 2 a 12 meses
  - Os cilindros hemáticos e os eritrócitos dismórficos revelam a origem glomerular da hematúria
  - Os cilindros leucocitários e os leucócitos mostram a natureza inflamatória da lesão
  - Presença de cilindros granulosos e de células epiteliais
  - Ocorrem cilindros graxos e gotículas lipídicas no decorrer de várias semanas, e sua presença não está relacionada com hiperlipidemia
  - A oligúria é frequente
- A razão proteína/creatinina urinária em amostra aleatória costuma situar-se entre 0,2 e 2; todavia, em determinadas ocasiões, está dentro da faixa nefrótica
- A excreção de fenolsulfoftaleína (PSP) apresenta-se normal nas formas de gravidade leve a moderada e aumenta com a evolução da doença. A azotemia com densidade urinária alta e excreção normal de PSP costuma indicar GN aguda
- **Achados hematológicos:**
  - Ocorre azotemia em, aproximadamente, 50% dos pacientes
  - Leucocitose e aumento da VHS
  - Ocorre anemia leve, sobretudo se houver edema (pode ser causada por hemodiluição, depressão da medula óssea ou destruição aumentada dos eritrócitos)
  - As proteínas séricas estão normais, ou observa-se diminuição inespecífica da albumina e elevação da alfa-2 globulina e, por vezes, das regiões beta e gama
  - Os níveis séricos de C3 e de atividade do complemento hemolítico total (CH50) caem durante a doença ativa e normalizam-se no decorrer de 6 a 8 semanas em 80% dos casos. Se o C3 permanecer baixo por mais de 8 semanas, deve-se considerar a possibilidade de nefrite lúpica ou GNMP
  - O nível sérico de colesterol pode estar aumentado
- A biopsia renal revela achados característicos na ME e na microscopia de imunofluorescência
- Relata-se a ocorrência de insuficiência renal crônica em ≤ 20% dos pacientes.

GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA (OU CRESCÊNTICA)

❑ Definição

- A GN rapidamente progressiva (GNRP) caracteriza-se pela perda progressiva da função renal e por oligúria grave e insuficiência renal, que se desenvolvem no decorrer de um período de poucas semanas
- O termo histopatológico "crescêntica" refere-se à formação de crescentes, uma resposta inespecífica à lesão grave da parede capilar glomerular. Os pacientes podem apresentar GN rapidamente progressiva em associação à doença por anticorpo contra a membrana basal glomerular (anti-MBG) (síndrome de Goodpasture), uma condição em que os anticorpos circulantes são dirigidos contra o antígeno existente na membrana basal glomerular, a qual resulta em glomerulonefrite progressiva e, em cerca de 60% dos pacientes, em hemorragia pulmonar. A GNRP também pode estar associada à granulomatose de Wegener, à

vasculite de pequenos vasos, à LES ou à crioglobulinemia. Dependendo do distúrbio específico, podem ser encontrados anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) no soro dos pacientes com GNRP.

❑ Quando suspeitar?

- Os candidatos são os pacientes com oligúria ou anúria de rápido desenvolvimento e início agudo de hematúria e edema, principalmente quando há doença sistêmica subjacente imunomediada, ou após infecção ou administração de determinados fármacos (p. ex., alopurinol, hidralazina, rifampicina, D-penicilamina)
- Três tipos de GNRP podem ser distinguidos de acordo com o mecanismo subjacente da lesão glomerular:
  - Tipo I: mediado por anticorpos anti-MBG (< 5% dos casos de GNRP; ≤ 40% dos pacientes são ANCA positivos)
  - Tipo II: mediado por imunocomplexos (45% dos casos; < 5% dos pacientes são ANCA positivos)
  - Tipo III (GNRP pauci-imune): a glomerulonefrite está associada a poucos depósitos imunes (ou nenhum) revelados por imunofluorescência ou microscopia eletrônica (50% dos casos; até 90% dos pacientes são ANCA positivos).

❑ Achados laboratoriais

A pesquisa laboratorial é urgente, pois os pacientes não tratados evoluem rapidamente para a DRET. Os achados de biopsia renal estabelecem o diagnóstico e o prognóstico.

- **Exame de urina**
  - Oligúria, com volume urinário frequentemente < 400 ml/dia
  - Hematúria macroscópica: eritrócitos, leucócitos e cilindros hemáticos
  - A proteinúria surge, aproximadamente, 3 dias após a lesão e pode não ser pronunciada, devido à acentuada redução da TFG
- Elevação progressiva e rápida da creatinina e da ureia sanguínea
- Os exames laboratoriais para determinar a etiologia subjacente (p. ex., ANCA, anticorpos anti-MBG, anticorpos antinucleares) podem ser úteis. Outros exames são as sorologias para o HIV e as hepatites B e C.

GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL

❑ Definição

- A glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) é uma lesão histológica, que é comumente encontrada subjacente à síndrome nefrótica. Responde por 20% dos casos de síndrome nefrótica em crianças e por 40% dos casos em adultos. Além disso, trata-se da patologia mais comum identificada em pacientes com DRET
- Classifica-se em:
  - Primária (idiopática): ocorre comumente na síndrome nefrótica e representa, aproximadamente, 80% dos casos de GESF
  - Secundária: devido a doenças (p. ex., vasculite, LES), infecções (p. ex., HIV, hepatite B), fármacos, toxinas, neoplasias malignas ou anormalidades genéticas (familiares). Os pacientes apresentam insuficiência renal lentamente progressiva com o passar do tempo.

❑ Achados laboratoriais

- Proteinúria pronunciada; faixa nefrótica (> 3,5 g/dia) na GESF primária e faixa não nefrótica na GESF secundária
- Hipoalbuminemia (mais comum nas GESF primária)
- Podem ocorrer hipercolesterolemia e edema periférico
- Hematúria microscópica e macroscópica

- Níveis séricos elevados do receptor de uroquinase solúvel
- Os achados histológicos são utilizados para confirmar o diagnóstico.

Leitura sugerida

D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(25):2398–2411.

HIPERCALCIÚRIA

- Ver cálculos no Capítulo 3, Distúrbios do Sistema Geniturinário
- A hipercalciúria é a alteração mais frequentemente encontrada em pacientes com nefrolitíase (40 a 50% dos casos). É definida como excreção urinária de cálcio > 300 mg/dia nos homens e > 250 mg/dia nas mulheres, pressupondo uma dieta regular e sem restrição. Pode ser também definida como a excreção urinária de cálcio de mais de 4 mg/kg de peso corporal por dia (para ambos os sexos ou em crianças) ou como uma concentração urinária de mais de 200 mg de cálcio por litro
- Tipos de hipercalciúria:
  - Renal: causada pela reabsorção tubular renal anormal. É um décimo menos comum do que o tipo absortivo
  - Absortiva: causada por um aumento primário na absorção intestinal de cálcio
  - Reabsortiva: devido ao hiperparatireoidismo primário
  - Idiopática: trata-se da causa mais comum de hipercalciúria, definida como uma excreção urinária excessiva de cálcio, sem etiologia subjacente aparente. Em consequência, o estabelecimento do diagnóstico exige a exclusão de todas as outras causas de hipercalciúria. Essa condição é de natureza familiar e ocorre em 2 a 6% das crianças assintomáticas
- Os pacientes com hipercalciúria absortiva apresentam redução do cálcio urinário com restrição dietética e, por isso, podem ser diferenciados daqueles com hipercalciúria renal ou reabsortiva.

❑ Achados laboratoriais

- Aumento da excreção urinária de cálcio (ver definição anterior) e da razão cálcio/creatinina urinários
- Os níveis sanguíneos de cálcio estão tipicamente normais. Outros exames laboratoriais, como níveis séricos de creatinina, fósforo, paratormônio (PTH) e vitamina D, ajudam a identificar a causa da hipercalciúria.

INFARTO RENAL

❑ Definição

- O infarto renal resulta comumente de tromboembolia, que costuma se originar de coágulos no coração ou na aorta, ou de trombose da artéria renal *in situ* (menos comum)
- A lesão da artéria renal e a fibrilação atrial constituem duas causas comuns de infarto renal. Outras causas são aneurisma dissecante da aorta ou da artéria renal, vasculite da artéria renal (p. ex., poliarterite nodosa) ou estado hipercoagulável (p. ex., síndrome do anticorpo antifosfolipídio).

❑ Quando suspeitar?

- Os candidatos são pacientes com dor no flanco ou abdominal de início agudo, frequentemente acompanhada de náuseas, vômito e febre.

❑ Achados laboratoriais

- Exame de urina: hematúria microscópica ou macroscópica (menos comum). Pode ocorrer proteinúria
- A atividade da renina plasmática (ARP) pode aumentar no segundo dia e permanecer elevada por mais de 1

mês

- Concentração sérica aumentada de creatinina, sobretudo em pacientes com êmbolo grande
- O nível sérico de LDH está acentuadamente elevado (> 400 U/l)
- A contagem de leucócitos, a proteína C-reativa e a VHS costumam estar aumentadas
- A TC ajuda a estabelecer o diagnóstico e a avaliar o infarto.

LESÃO RENAL AGUDA (INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA)

❑ Definição

- A lesão renal aguda (LRA), antes conhecida com insuficiência renal aguda (IRA), caracteriza-se por um rápido declínio da função renal, que limita a capacidade do rim de manter a homeostasia e de eliminar escórias nitrogenadas. A LRA é observada em 7% de todos os pacientes hospitalizados e em até 30% dos pacientes em estado crítico
- A LRA é definida como qualquer um dos seguintes achados:
  - Aumento da creatinina sérica em ≥ 0,3 mg/dl no decorrer de 48 h
  - Aumento da creatinina sérica de ≥ 1,5 vez o valor basal, que ocorreu ou supostamente ocorreu nos 7 dias precedentes
  - Volume urinário de < 0,5 ml/kg/hora durante 6 h
- O estadiamento da gravidade da LRA baseia-se no nível sérico de creatinina e no débito urinário (ver Tabela 7.4).
- As causas de LRA podem ser divididas em três categorias:
  - Pré-renal: hipovolemia (p. ex., hemorragia, desidratação, queimaduras), choque anafilático ou séptico, insuficiência cardíaca ou diminuição da perfusão renal devido a fármacos ou toxinas
  - Renal (intrínseca): necrose tubular aguda devido a isquemia renal, fármacos nefrotóxicos ou toxinas ou doenças renais agudas (p. ex., glomerulonefrite aguda, pielonefrite)
  - Pós-renal: devido à obstrução do fluxo urinário.

Tabela 7.4 Estadiamento da lesão renal aguda.

Estágio	Creatinina sérica	Débito urinário
1	1,5 a 1,9 vez o valor basal OU aumento de ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 μmol/l)	< 0,5 ml/kg/h para 6 a 12 h
2	2,0 a 2,9 vezes o valor basal	< 0,5 ml/kg/h para ≥ 12 h
3	3,0 vezes o valor basal OU Aumento da creatinina sérica para ≥ 4,0 mg/dl (≥ 353,6 μmol/l) OU Início da terapia renal substitutiva OU em pacientes com < 18 anos de idade, diminuição da TFGe para < 35 ml/min/1,73 m2	< 0,3 ml/kg/h para ≥ 24 h OU Anúria durante ≥ 12 h

TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

Fonte: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl):1-138.

❑ Quando suspeitar?

Os pacientes com LRA apresentam-se de diversas maneiras:

- Pacientes com sinais/sintomas sugestivos de uremia. O termo uremia descreve a síndrome clínica associada à retenção dos produtos finais do metabolismo do nitrogênio, devido à substancial redução da função renal. Pode ser uma consequência de doença renal aguda ou crônica
- Pacientes com oligúria (débito urinário de < 500 ml/dia) ou anúria (débito urinário de < 100 ml/dia)
- Pacientes com níveis séricos elevados de creatinina
- Pacientes hospitalizados com perdas importantes de líquido extracelular ou pacientes expostos a agentes nefrotóxicos, sepse ou meios de contraste radiológicos que apresentam os sintomas ou achados anteriormente descritos.

❑ Achados laboratoriais

- O exame de urina constitui o exame não invasivo mais importante para o diagnóstico de LRA e sua etiologia (ver Figura 7.3). O exame microscópico é normal na maioria dos casos de doença pré-renal. A existência de cilindros hemáticos ou eritrócitos dismórficos indica doença glomerular, enquanto o achado de restos celulares ou cilindros granulosos sugere LRA isquêmica ou nefrotóxica. A densidade urinária é de valor limitado para estabelecer a etiologia da LRA.

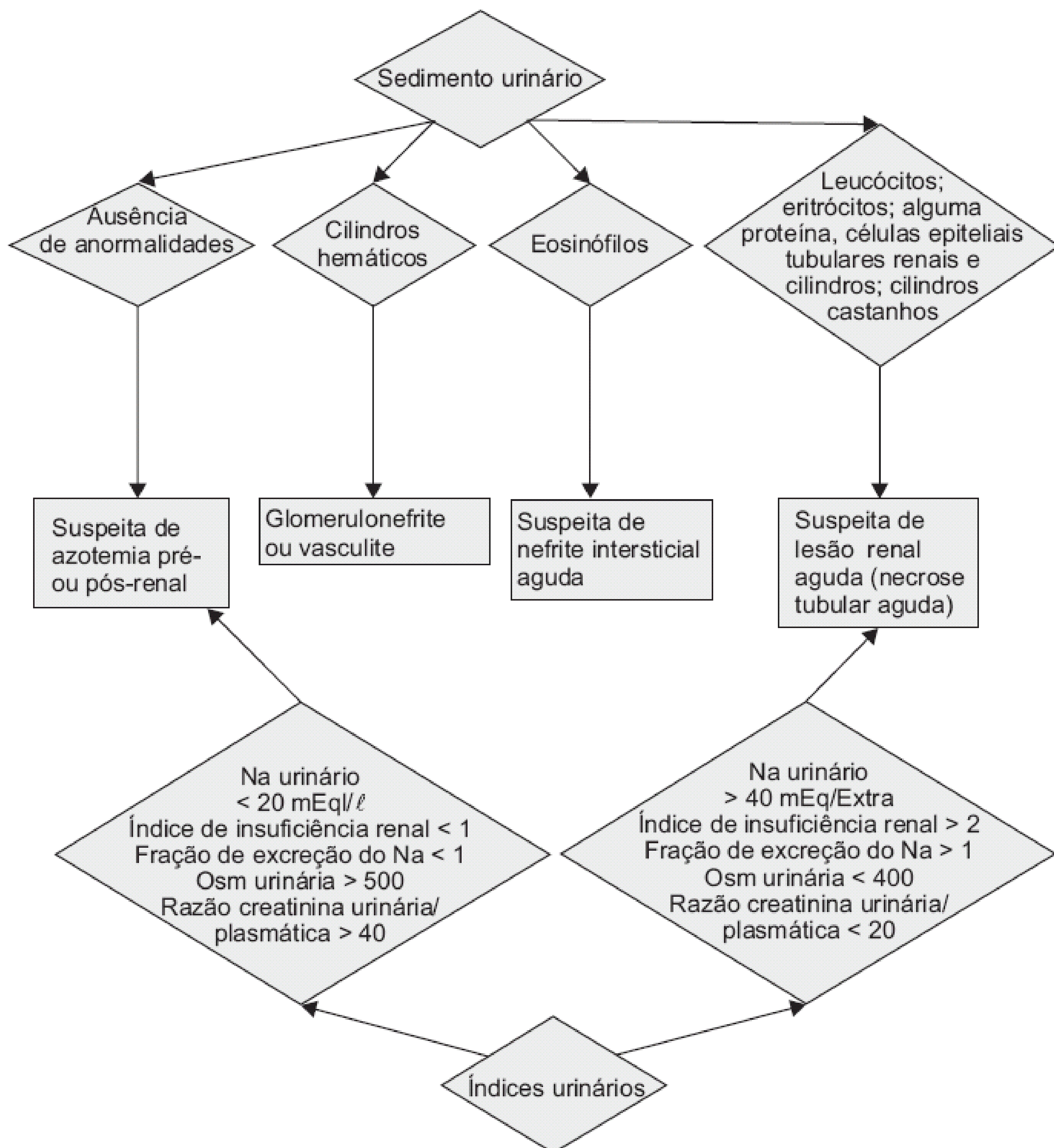


Figura 7.3 Algoritmo para o diagnóstico de lesão renal aguda.

- A taxa de filtração glomerular (TFG) fornece uma estimativa aproximada da quantidade de néfrons funcionais e pode estar acentuadamente reduzida nos pacientes com LRA. A estimativa da TFG tem utilidade mais prognóstica do que diagnóstica na LRA
- Os níveis séricos de creatinina estão elevados por ocasião do diagnóstico e continuam aumentando. A taxa de elevação pode ser útil para estabelecer a etiologia da LRA
- A razão ureia sanguínea/creatinina sérica apresenta-se normal na doença renal intrínseca (10 a 15:1), porém está elevada (> 20:1) na azotemia pré-renal
- A razão entre creatinina urinária e sérica apresenta-se elevada em pacientes com doença pré-renal e baixa nas causas renais de LRA
- Os pacientes com doença pós-renal são diagnosticados com base na apresentação clínica e nos exames de imagem

- Já foi constatado que vários biomarcadores proteicos indicam a presença de LRA antes da elevação dos níveis séricos de creatinina. Esses biomarcadores candidatos são (mas não se limitam a) a molécula de lesão renal 1 (KIM-1), a *N*-acetil-betaglicosaminidase (NAG), a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilo (NGAL), a proteína de ligação do retinol e a interleucina (IL)-18
- Ver a Tabela 7.5.

Leitura sugerida

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012; (Suppl 2):1–138. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf

Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008; 48:463–493.

NECROSE TUBULAR AGUDA

❑ Definição

- A necrose tubular aguda (NTA) refere-se a um distúrbio agudo da função renal, associada à lesão das células epiteliais tubulares renais
- A NTA desenvolve-se no contexto de isquemia renal (NTA isquêmica) ou da exposição a nefrotoxinas (NTA nefrotóxica). A NTA está associada a uma elevada taxa de mortalidade
- A doença pré-renal e a NTA constituem as causas mais comuns de LRA adquirida em hospitais.

❑ Quando suspeitar?

Os candidatos à pesquisa de NTA são os pacientes (na maioria dos casos hospitalizados) com exposição a uma nefrotoxina (p. ex., terapia com aminoglicosídio ou anfotericina B, meios de contraste radiológicos, metais pesados, cisplatina, etilenoglicol ou pigmento heme, como hemoglobina livre ou mioglobina), traumatismo grave, hemorragia, hipotensão, cirurgia ou sepse e oligúria ou anúria de início recente.

❑ Achados laboratoriais

- Exame de urina: células epiteliais tubulares renais descamadas, cilindros granulosos e epiteliais marrons; podem ser encontrados cilindros hialinos. O volume urinário está tipicamente, mas nem sempre, baixo
- Tipicamente, a osmolalidade urinária é inferior a 400 mOsm/kg
- A determinação da fração de excreção do sódio (FENa) é um exame acurado para diferenciar a doença pré-renal (< 1%) da NTA (> 1%). Entretanto, existem algumas limitações ao uso da FENa para definir a etiologia da LRA, visto que pode ser < 1% em alguns casos de NTA (p. ex., quando a NTA está associada a uma doença pré-renal crônica, como a insuficiência cardíaca) ou > 1% em alguns casos de doença pré-renal (p. ex., em pacientes tratados com diuréticos)
- Elevação súbita da creatinina sérica com razão ureia/creatinina normal (10 a 15:1).

Tabela 7.5 Índices diagnósticos urinários na lesão renal aguda.

	Azotemia pré-renal	Pós-renal (obstrutiva aguda)	GN aguda e vasculite	Nefrite intersticial aguda	Necrose tubular aguda		Oclusão vascular renal	
					Oligúrica	Não oligúrica	Arterial	Venosa
Volume urinário (ml/24 h)	~500*	Habitualmente < 500; flutua de 1 dia para outro	< 500	V	< 350	1.000 a 2.000	V Anúria quando bilateral/completa	V

Densidade urinária	A; > 1,015				B; < 1,010			
Osmolalidade urinária (mOsm/kg H2O)	> 500	V; habitualmente < 500	< 500	V	< 350	< 350	V	V
Sódio urinário (mEq/l)	B; < 20	A; > 40	B; habitualmente < 20	V	> 40	V	V	V
Osmolalidade U/P	> 1,5	< 1,2			< 1,2	< 1,2		
Ureia U/P	> 8	Habitualmente > 8	> 8		< 3	< 8		
Creatinina U/P	> 40	< 20	> 40		< 20	< 20		
Índice de insuficiência renal	< 1 (90% dos casos)	> 2 (95% dos casos)	< 1		> 2 (90% dos casos)	> 3		
FENa	< 1 (≤ 94% dos casos)	> 1	< 1	V	> 1	> 1	V	V
Razão ureia:creatinina	> 20:1	> 20:1	> 20:1	< 20:1	< 20:1	< 20:1	< 20:1	< 20:1
Sedimento urinário	Cilindros hialinos	N; pode haver presença de eritrócitos, leucócitos, cristais	Eritrócitos, cilindros hemáticos	Leucócitos, cilindros leucocitários, eosinófilos	Cilindros granulosos, células epiteliais tubulares renais, restos celulares, pigmentos, cristais	V	V	
Comentários	Perfusão renal diminuída	Evidências de obstrução dos sistemas genital e urinário	Os achados de biopsia classificam a doença	Eosinofilia; trombocitopenia	Hipoperfusão renal, nefrotoxina	Nefrotoxina	Lesão aórtica; êmbolos ateromatosos	Oclusão da veia renal com síndrome nefrótica

A, alto(a); B, baixo(a); N, normal; U/P, razão urina/plasma; V, variável.

*Pode haver poliúria.

Fontes: Andreoli TE *et al*., eds. *Cecil Essentials of Medicine*, 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1990;212; Okum DE. On the differential diagnosis of acute renal failure. *Am J Med.* 1981;71:916; Schrier RW. Acute renal failure: pathogenesis, diagnosis and management. *Hosp Pract.* 1981; 16:93-98; Miller TR *et al*. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1978;89:47.

NEFRITE INTERSTICIAL

❑ Definição

- Esta condição imunomediada caracteriza-se por infiltrado inflamatório no interstício renal. O início pode ser agudo ou crônico
- A terapia farmacológica é responsável por mais de 75% dos casos de nefrite intersticial aguda (NIA). Os

principais fármacos causadores são antibióticos (p. ex., betalactâmicos, cefalosporinas, rifampicina), sulfonamidas, diuréticos e AINEs

- Outras causas são:
  - Infecções (5 a 10% dos casos): infecções por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, difteria, brucelose, leptospirose, mononucleose infecciosa, toxoplasmose
  - Doenças sistêmicas (10 a 15% dos casos): LES, síndrome de Sjögren, sarcoidose
  - Nefrite tubulointersticial e uveíte (síndrome NTIU)
  - Substâncias tóxicas.

❑ Quando suspeitar?

- Pacientes com sinais inespecíficos de disfunção renal, sobretudo quando associada a sinais/sintomas de reação de tipo alérgico após iniciar um tratamento com novo fármaco. O início da doença varia de poucos dias a vários meses após a exposição ao fármaco
- Em aproximadamente 10% dos pacientes com nefrite intersticial aguda, detecta-se a tríade clínica de febre, exantema e eosinofilia
- Os pacientes com nefrite intersticial crônica podem apresentar náuseas, vômito, fadiga e perda de peso.

❑ Achados laboratoriais

- **Sangue:**
  - A creatinina sérica está elevada. O nível sérico de IgG costuma estar aumentado, enquanto o complemento sérico é normal. Pacientes com doença relacionada com IgG4 podem exibir níveis elevados de IgG4
  - O hemograma completo pode revelar aumento das contagens de eosinófilos, neutrófilos e bastões. São observados eosinofilia e níveis sanguíneos aumentados de IgE em, aproximadamente, um terço dos pacientes. Os pacientes podem apresentar anemia, porém sem evidências de hemólise ou deficiência de ferro. A anemia regride quando a função renal torna-se normal
  - O teste de Coombs indireto é negativo, e a medula óssea está tipicamente normal
- **Urina:**
  - Pode ser oligúrica ou não oligúrica. Os índices urinários assemelham-se àqueles observados na NTA
  - Hematúria microscópica, piúria estéril e cilindros leucocitários. Os cilindros hemáticos são raros
  - Eosinofilúria (eosinófilos > 1% dos leucócitos urinários). A sensibilidade da eosinofilúria para a detecção de NIA é de 40%, e o valor preditivo positivo é de 38%
  - A proteinúria costuma ser de leve a moderada (< 1,4 g/24 h). Pode ocorrer proteinúria na faixa nefrótica (raramente)
- FENa > 1% indica lesão tubular
- A acidose metabólica hiperclorêmica sugere lesão tubulointersticial
- A biopsia renal confirma o diagnóstico.

NEFROPATIA HIPERCALCÊMICA

❑ Definição

Essa doença renal é causada por níveis aumentados de cálcio no sangue, devido à presença de determinadas condições, como hiperparatireoidismo, sarcoidose, intoxicação por vitamina D, síndrome leite-álcali ou mieloma múltiplo e outras neoplasias malignas.

❑ Achados laboratoriais

- Nível sérico aumentado de cálcio (12 a 15 mg/dl)

- Diminuição da osmolalidade urinária, devido à redução da capacidade renal de concentração, manifestada por poliúria e polidipsia
- A proteinúria é habitualmente discreta ou não ocorre
- Os achados tardios são diminuição da TFG, fluxo sanguíneo renal diminuído e azotemia
- A insuficiência renal é lentamente progressiva e, às vezes, pode ser revertida pela correção da hipercalcemia.

NEFROPATIA POR ÁCIDO ÚRICO

❑ Definição

A hiperuricemia provoca vários distúrbios renais em decorrência da deposição renal de ácido úrico. Essas condições podem ser divididas em três tipos:

- Nefropatia crônica por urato: trata-se de uma forma rara de insuficiência renal, causada pelo depósito de cristais de urato no interstício medular dos rins, o que resulta em resposta inflamatória crônica
- Nefropatia aguda por ácido úrico: trata-se de uma causa reversível de insuficiência renal, que resulta do depósito de grandes quantidades de cristais de ácido úrico nos túbulos renais; caracteriza-se por oligúria grave ou aguda
- Nefrolitíase por ácido úrico: pode desenvolver-se em consequência de pH urinário persistentemente baixo e, às vezes, hiperuricemia. Os cálculos renais causados por cristais de ácido úrico ocorrem em, aproximadamente, 15% dos pacientes com gota (em comparação com 8% dos indivíduos sem gota) e podem causar lesão renal. Os cálculos grandes podem provocar bloqueio de um dos ureteres, impedindo o rim de remover os produtos de degradação e causando infecções dos sistemas genital e urinário.

❑ Quando suspeitar?

- Pode-se considerar a nefropatia crônica por urato em pacientes com insuficiência renal crônica e hiperuricemia grave desproporcional ao grau de insuficiência renal
- Deve-se suspeitar de nefropatia aguda por ácido úrico em pacientes com oligúria ou anúria de início agudo, sobretudo após quimioterapia ou radioterapia para uma neoplasia maligna hematológica, ou, menos comumente, tumor não hematológico (síndrome de lise tumoral). Sua presença também pode ser suspeitada em pacientes com doença de Lesch-Nyhan, que resulta em produção excessiva de ácido úrico, e naqueles com diminuição da reabsorção de ácido úrico nos túbulos proximais (síndrome semelhante à de Fanconi)
- Deve-se suspeitar de nefrolitíase por ácido úrico, principalmente, em pacientes com gota e naqueles em uso de agentes uricosúricos, em indivíduos expostos à desidratação ou com diarreia crônica e pacientes com diabetes melito, síndrome metabólica ou neoplasias mieloproliferativas.

❑ Achados laboratoriais

- Urinálise: a coleta de urina de 24 h pode revelar hiperuricemia. Os cristais de ácido úrico podem ser visualizados no sedimento urinário. Além disso, podem ser observados cristais de oxalato de cálcio e de urato amorfo
- O nível sérico de ácido úrico pode estar aumentado e apresenta-se acentuadamente elevado na síndrome de lise tumoral
- A lesão renal precoce é indicada por uma diminuição da capacidade de concentração renal, proteinúria leve e excreção diminuída de fenolsulfoftaleína (PSP). A lesão renal posterior é indicada por azotemia lentamente progressiva com albuminúria discreta
- Na nefrolilíase por ácido úrico, o pH urinário apresenta-se baixo (5,5 ou menos)
- Na nefropatia por ácido úrico aguda, a razão entre ácido úrico e creatinina (mg/mg) é > 1,0 em uma amostra de urina aleatória, enquanto, na maioria das formas de LRA com diminuição do débito urinário, a razão é < 1,0. A hiperpotassemia, a hiperfosfatemia e a hipocalcemia também podem acompanhar a

nefropatia aguda por ácido úrico, sobretudo quando resulta de destruição tecidual grave (p. ex., síndrome de lise tumoral).

Leitura sugerida

Wiederkehr MR, Moe OW. Uric acid nephrolithiasis: a systemic metabolic disorder. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2011;9:207–217.

NEFROPATIA POR IGA

❑ Definição

- Essa condição imunomediada, também designada como doença de Berger, constitui a causa mais comum de glomerulonefrite e doença glomerular crônica primária no mundo inteiro. Caracteriza-se pelo depósito proeminente de IgA no mesângio glomerular
- Ocorre declínio progressivo da função renal em, aproximadamente, 40% dos casos; metade desses pacientes desenvolve DRET em 5 a 25 anos. Até 30% dos casos seguem uma evolução benigna, com hematúria microscópica persistente.

❑ Quando suspeitar?

- As condições de apresentação podem envolver hematúria persistente ou intermitente (visível ou microscópica) que pode estar associada a proteinúria. Ocorrem episódios de hematúria visível em 75% dos casos em crianças e adultos jovens; com frequência, esses episódios surgem alguns dias após uma infecção das vias respiratórias superiores
- Alguns casos (< 10%) têm uma apresentação mais grave, que se assemelha à síndrome nefrótica ou GN rapidamente progressiva (edema, insuficiência renal e hematúria)
- Os depósitos de IgA costumam estar relacionados com a púrpura de Henoch-Schönlein (vasculite por IgA) e também podem ser encontrados em associação a doenças do sistema digestório (p. ex., doença celíaca), da pele (p. ex., dermatite herpetiforme) e do fígado (p. ex., cirrose), além de carcinomas (p. ex., de pulmão, pâncreas), doenças autoimunes (p. ex., LES, AR) e infecções (p. ex., HIV, hanseníase).

❑ Achados laboratoriais

- O diagnóstico baseia-se nos achados de biopsia renal com microscopia de imunofluorescência, que revela depósitos predominantes de IgA mesangial, isoladamente ou com IgG, IgM ou ambas. C3 do complemento e properdina quase sempre são encontrados, porém o C1q costuma estar ausente
- O exame de urina revela eritrócitos e cilindros hemáticos
- A proteinúria é habitualmente < 2 g/dia
- O nível sérico de IgA está aumentado em ≤ 50% dos pacientes
- O complemento sérico está normal
- A concentração sérica de IgA1 com deficiência de galactose costuma estar elevada
- Foi constatado que os níveis séricos de anticorpos IgG específicos de glicana correlacionam-se com a excreção urinária de proteína e o risco de progressão para a DRET ou morte.

Leitura sugerida

Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013; 368(25):2402–2414.

NEFROPATIA POR RADIAÇÃO

❑ Definição

- Esse tipo de nefrite envolve a exposição de um ou de ambos os rins à radiação ionizante (> 2.000 rad). A

lesão está relacionada com a dose total e a duração da radiação e afeta, aproximadamente, 20% dos pacientes que recebem radiação nos rins

- O período latente é de 6 a 12 meses para a nefropatia aguda por radiação. A maioria dos indivíduos acometidos evolui depois de > 10 anos para nefrite crônica, com declínio da função renal e hipertensão arterial grave.

❑ **Achados laboratoriais**

- Aguda: início abrupto de hematúria, proteinúria (faixa não nefrótica), hipertensão grave e anemia normocítica normocrômica grave
- Crônica: proteinúria isolada estável, hipertensão arterial leve a moderada e evolução lenta para a insuficiência renal.

NEFROSCLEROSE HIPERTENSIVA

❑ **Definição**

- Essa condição caracteriza-se por espessamento e estreitamento luminal das artérias de grande calibre, pequenas artérias e arteríolas do rim e por esclerose dos glomérulos em consequência de hipertensão
- É classificada em benigna ou maligna (rara) dependendo da gravidade da hipertensão e da velocidade da alteração arteriolar. Na forma maligna, a pressão arterial alta grave pode levar à lesão renal aguda e hematúria.

❑ **Quando suspeitar?**

- Pacientes com longa história de hipertensão que apresentam elevações lentamente progressivas dos níveis séricos de ureia e creatinina e proteinúria discreta
- Os indivíduos negros, os pacientes com acentuada elevação da pressão arterial e aqueles com nefropatia diabética correm maior risco.

❑ **Achados laboratoriais**

- Nefrosclerose benigna: elevação dos níveis de ureia e creatinina, proteinúria leve (habitualmente < 1 g/dia) e sedimento urinário normal ou quase normal
- Nefrosclerose maligna: hematúria, azotemia e proteinúria (mínima ou pronunciada)
- Raramente indica-se a biopsia renal; o diagnóstico baseia-se principalmente nas manifestações clínicas.

SÍNDROME HEPATORRENAL

❑ **Definição**

- Insuficiência renal progressiva que surge em pacientes com cirrose hepática descompensada ou insuficiência hepática fulminante
- Classifica-se em:
  - Tipo I: a creatinina sérica aumenta para > 2,5 mg/dl no decorrer de 2 semanas
  - Tipo II: menos grave e associada a elevação gradual dos níveis séricos de creatinina (1,5 a 2,5 mg/dl) no decorrer de algumas semanas ou meses

❑ **Quando suspeitar?**

- Os pacientes com cirrose hepática e ascite, sobretudo após a ocorrência de perda de líquido (p. ex., hemorragia digestiva, diarreia ou diurese forçada) ou infecção intercorrente
- Pacientes com outros distúrbios hepáticos que estão associados a hipertensão porta, como hepatite alcoólica grave.

❑ Achados laboratoriais

- Elevação progressiva dos níveis de creatinina sérica (> 1,5 mg/dl) e diminuição da TFG
- Nenhuma melhora nos níveis de creatinina sérica após expansão do volume com albumina intravenosa
- Exame de urina
  - Oligúria: urina concentrada com alta densidade específica
  - Excreção de proteína < 500 mg/dia
  - Menos de 50 eritrócitos por campo de grande aumento
  - Diminuição do sódio urinário (< 10 mEq/l)
- Hiponatremia
- Provas de função hepática acentuadamente anormais.

Leitura sugerida

Salerno F, Gerbes A, Gines P *et al*. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007; 56:1310–1318.

SÍNDROME NEFRÍTICA

❑ Definição

- A síndrome nefrítica aguda é um distúrbio imune caracterizado por glomerulonefrite e início agudo de hematúria, proteinúria e declínio da função renal
- Dois padrões podem ser distinguidos:
  - Síndrome nefrítica focal: geralmente associada a regiões inflamatórias em menos da metade dos glomérulos. Com frequência, os pacientes apresentam hematúria e proteinúria assintomáticas
  - Síndrome nefrítica difusa: pode-se observar a ocorrência de proteinúria maciça, edema e hipertensão.

❑ Causas

- Renais: podem ser pós-infecciosas (devido a determinadas cepas nefritogênicas após infecções estreptocócicas, estafilocócicas ou pneumocócicas, caxumba, sarampo, varicela, hepatite B e C) ou por GNMP ou doença por anticorpo contra membrana basal glomerular
- Sistêmicas: devido a LES, vasculite, nefropatia por IgA ou púrpura de Henoch-Schönlein.

❑ Achados laboratoriais

- Exame de urina: oligúria (< 400 ml/dia), proteinúria (habitualmente < 3,5 g/dia) e hematúria, com cilindros hemáticos
- Uremia e azotemia
- O nível de C3 do complemento está habitualmente diminuído. As provas imunológicas (p. ex., anticorpos anti-MBG, ASO) podem ajudar no diagnóstico diferencial
- A biopsia renal estabelece o diagnóstico.

SÍNDROME NEFRÓTICA

Esta síndrome caracteriza-se por proteinúria maciça, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, lipidúria e edema.

❑ Causas

- As doenças glomerulares primárias são responsáveis por mais de 50% de todos os casos de síndrome nefrótica. As doenças sistêmicas, como glomeruloesclerose diabética, LES (14% de todos os casos) e amiloidose (6% dos casos), também podem estar associadas à síndrome nefrótica. Outras causas são

infecções, neoplasias (10% dos casos em adultos) e fármacos ou toxinas (ver Tabela 7.6).

Tabela 7.6 Principais causas de síndrome nefrótica.

Doenças renais primárias
Nefropatia membranosa (NM) (33%)
Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) (33%)
Nefropatia por IgA (IgA) (10%)
Doença por lesão mínima (DLM) (15%)
Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) (2 a 5%)
Outras (p. ex., glomerulonefrite proliferativa (5 a 7%)
Doenças sistêmicas*
Diabetes melito
Amiloidose
Lúpus eritematoso sistêmico
Disproteinemias
Mieloma múltiplo
Glomerulonefrite imunotactoide/fibrilar
Doença de depósito de cadeias leves
Doença de depósito de cadeias pesadas
Infecções
Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (GESF)
Hepatite B (NM)
Hepatite C (GNMP)
Sífilis (NM)
Malária (NM)
Esquistossomose (NM)
Tuberculose (amiloide)
Hanseníase (NM)
Neoplasias malignas
Adenocarcinomas sólidos; p. ex., de pulmão, mama, cólon (NM)
Linfoma de Hodgkin (DLM)
Outras neoplasias malignas
Fármacos ou toxinas
Anti-inflamatórios não esteroides (DLM)
Ouro (NM)
Penicilamina (NM)
Probenecida (NM)

Mercúrio (NM)

Captopril (NM)

Heroína (intravenosa, GESF)

Heroína (skin poppers, amiloide)

Outras

Pré-eclâmpsia

Rejeição crônica de aloenxerto

Refluxo vesicoureteral (GESF)

Picada de abelha

*As lesões que se assemelham a doenças glomerulares primárias estão indicadas entre parênteses.
GESF, glomeruloesclerose segmentar focal.
Fonte: Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases: acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 2001; 161(1):25-34

❑ Achados laboratoriais

- Exame de urina: proteinúria pronunciada: > 3,5 g/24 h em adultos (a excreção normal de proteína é de < 150 mg/24 h) e > 50 mg/kg/dia em crianças. A albumina é a principal proteína urinária. A razão entre proteína total e creatinina (mg/mg) em uma amostra de urina aleatória apresenta estreita correlação com a excreção diária de proteína em g/1,73 m^2 de área de superfície corporal. Podem ocorrer hematúria mínima e azotemia, porém elas não fazem parte da síndrome. Também podem ser encontrados cilindros granulosos e células epiteliais na urina
- Diminuição dos níveis séricos da albumina (habitualmente < 2,5 g/dl) e proteínas totais. Os níveis séricos de $alfa_2$ e betaglobulinas estão acentuadamente elevados, a gamaglobulina está diminuída, e a $alfa_1$-globulina está normal ou diminuída. Se a gamaglobulina estiver aumentada, deve-se descartar a possibilidade de doença sistêmica (p. ex., LES)
- Podem ser encontradas alterações secundárias à proteinúria e à hipoalbuminemia, como diminuição do cálcio sérico, nível sérico diminuído de ceruloplasmina e aumento do fibrinogênio
- Hiperlipidemia: aumento dos níveis séricos de colesterol, habitualmente > 350 mg/dl. Podem ocorrer níveis séricos baixos ou normais de colesterol na nutrição deficiente, sugerindo um prognóstico reservado. Os níveis séricos de triglicerídios e lipídios totais estão aumentados
- Exames sorológicos úteis podem ser realizados, com base no quadro clínico, incluindo pesquisa de ANA, complemento (C3, C4), níveis séricos de cadeias leves livres e eletroforese das proteínas urinárias/imunofixação, sorologia para sífilis e para hepatites B e C
- Os níveis sanguíneos de antitrombina III podem estar diminuídos, devido à sua perda na urina, o que resulta em hipercoagulabilidade. Além disso, observa-se hiper-reatividade plaquetária em 70% dos pacientes, e também foram descritas outras anormalidades nos fatores da coagulação, inibidores da coagulação e sistema fibrinolítico. Foi relatada a ocorrência de trombose associada da veia renal em, aproximadamente, 25% dos casos
- A biopsia renal estabelece o diagnóstico.

Leitura sugerida

Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(10):956–958.

TROMBOSE DA VEIA RENAL

❑ **Definição**

- Esse distúrbio caracteriza-se pela formação de um trombo que causa obstrução de uma ou de ambas as veias renais
- A trombose da veia renal está mais comumente associada à síndrome nefrótica e à desidratação grave. Outras causas são traumatismo, CID, tumores, uso de anovulatórios orais e hipovolemia (sobretudo em lactentes).

❑ **Quando suspeitar?**

- Lactentes com perda aguda da função renal
- Pacientes com deterioração subaguda ou crônica da função renal no contexto apropriado, como aqueles com trombofilia ou doença renal subjacente
- Frequentemente associada à trombose venosa profunda ou à embolia pulmonar
- O início agudo está associado a dor na região lombar e nas laterais do abdome, febre, diminuição do débito urinário e urina tinta de sangue.

❑ **Achados laboratoriais**

- O diagnóstico é estabelecido com base nos exames de imagem
- A urinálise revela proteinúria leve e eritrócitos
- Os produtos de degradação da fibrina e do dímero D podem estar elevados
- Vários achados de acordo com a doença subjacente.

Leitura sugerida

Wysokinski WE, Gosk-Bierska I, Green EL *et al*. Clinical characteristics and long-term follow-up of patients with renal vein thrombosis. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51:224–232.



DISTÚRBIOS RENAIS CONGÊNITOS

DOENÇA CÍSTICA MEDULAR DO RIM

- A doença cística medular do rim (DCMR), também conhecida como doença renal intersticial autossômica dominante (DRIAD), é herdada como padrão autossômico dominante e caracteriza-se por doença renal progressiva e insuficiência renal de início no adulto. Assemelha-se à nefronoftíase juvenil, porém ocorre em pacientes de mais idade e limita-se aos rins, sem comprometimento dos órgãos extrarrenais. Em alguns casos, pode haver cistos medulares cheios de líquido
- Foram descritos três tipos de DCMR, com base nas mutações genéticas identificadas:
  - Mutações no gene *UMOD* que codifica a uromodulina (mucoproteína de Tamm-Horsfall): essa condição é também denominada DCMR tipo 2 ou doença renal associada à uromodulina (DRAU) e ocorre na maioria dos casos de DCMR. Caracteriza-se por hiperuricemia, resultante da excreção diminuída de urato
  - Mutação no gene *REN*, que codifica a renina
  - Mutações no gene *MUC1* que codifica a mucina 1 (também designada DCMR tipo 1)
  - Foram descritas mutações nos genes *REN* e *MUC1* em apenas algumas famílias. Outras mutações em outros genes não identificados podem se responsáveis por alguns outros casos
- Tipicamente, os pacientes com DRAU manifestam a doença na adolescência, com gota, hiperuricemia e elevação discreta dos níveis séricos de creatinina. Ocorre desenvolvimento de DRET tipicamente entre 20 e 70 anos de idade. O exame de urina costuma ser inexpressivo sem proteinúria ou com proteinúria mínima
- À semelhança da DRAU, os pacientes com mutações no gene *REN* também desenvolvem gota de início precoce, porém a DRC progride mais lentamente, e ocorre DRET depois dos 40 anos. Além disso, esses

pacientes apresentam anemia e podem ter hiperpotassemia

- Os pacientes com mutações no gene *MUC1* exibem DRC lentamente progressiva, sem início precoce de gota
- O diagnóstico de todos os tipos baseia-se na história familiar e nas manifestações clínicas. O diagnóstico definitivo é obtido pelos resultados dos testes genéticos.

Leitura sugerida

Bleyer A. Autosomal dominant interstitial kidney disease (medullary cystic kidney disease). In: Basow DS (ed). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2013.

DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU

❑ Definição

A doença de Von Hippel-Lindau (DVHL) é um distúrbio genético raro hereditário de caráter autossômico dominante, causada por mutações do gene supressor tumoral de von Hippel-Lindau no braço curto do cromossomo 3. Aproximadamente 20% dos pacientes com DVHL apresentam uma mutação *de novo* e não têm história familiar da doença.

❑ Quando suspeitar?

- As características clínicas da DVHL consistem no desenvolvimento de hemangioblastomas na retina e SNC, feocromocitomas, múltiplos cistos viscerais no pâncreas e nos rins e maior risco de transformação maligna dos cistos renais em carcinoma de células renais, o que constitui a principal causa de morte em pacientes portadores de DVHL
- A DVHL é classificada em dois tipos, dependendo da probabilidade de desenvolver feocromocitoma:
  - Tipo 1: resulta da deleção ou de mutações sem sentido. Os pacientes apresentam, principalmente, hemangioblastomas; o carcinoma de células renais e o feocromocitoma são raros
  - Tipo 2: resulta de mutações de sentido incorreto e é subdividido em 2A, 2B e 2C. Os pacientes com esse tipo correm alto risco de desenvolver feocromocitoma. Os pacientes com o tipo 2A correm risco de apresentar hemangioblastomas e feocromocitomas, mas não carcinomas de células renais; os pacientes com tipo 2B correm risco de desenvolver os três tumores, com alto risco de carcinoma de células renais; e os pacientes com o tipo 2C correm risco de desenvolver apenas feocromocitoma.

❑ Achados laboratoriais

- Hemograma completo à procura de evidências de policitemia vera, devido ao aumento na produção de eritropoetina
- Urinálise: para detectar hematúria. A análise dos metabólitos das catecolaminas na urina (metanefrina, normetanefrina, dopamina e ácido vanililmandélico) pode ajudar a detectar o feocromocitoma. A citologia da urina pode revelar um carcinoma de células renais
- O diagnóstico baseia-se também na história familiar, nos exames de imagem e em testes genéticos.

Leitura sugerida

Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(6):617–623.

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA

A doença renal policística (DRP) é um distúrbio genético caracterizado pelo crescimento de numerosos cistos no rim, e são reconhecidas duas formas principais – forma autossômica dominante e forma autossômica recessiva.

❑ **Doença renal policística autossômica dominante (DRPAD)**

- Trata-se da doença renal hereditária mais comum, acometendo 1 a 2:1.000 nascimentos vivos
- Aproximadamente 85 a 90% das mutações da DRPAD ocorrem no gene *PKD1*, que está no cromossomo 16, enquanto as mutações remanescentes (10 a 15%) são observadas no gene *PKD2*, localizado no cromossomo 4. Os pacientes com mutações do gene *PKD2* geralmente exibem um fenótipo menos grave
- Em geral, os sintomas aparecem durante a quarta década de vida, mas podem ocorrer mais precocemente. A DRPAD leva à insuficiência renal progressiva, devido ao aumento contínuo dos cistos e à substituição do tecido renal normal. Além disso, os pacientes apresentam outras complicações, como hipertensão, hematúria, infarto renal, cálculos renais e infecções renais
- O diagnóstico baseia-se em história familiar de DRPAD e nos exames de imagem, que revelam cistos renais. Os cistos também podem ser encontrados em outros órgãos, como o fígado e o pâncreas. O teste genético consegue diferenciar as mutações *PKD1* e *PKD2*.

❑ **Doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR)**

- A DRPAR é menos comum do que a DRPAD, com incidência de 1:20.000 nascimentos vivos. É causada por mutações do gene *PKHD1* (rim policístico e doença hepática 1) e tipicamente é identificada durante as primeiras semanas de vida
- As crianças nascidas com DRPAR frequentemente desenvolvem insuficiência renal antes de alcançar a idade adulta. Além disso, exibem fibrose hepática e podem apresentar nefrolitíase, hipertensão e infecções urinárias
- Os exames de imagem de rim e fígado do feto ou do recém-nascido estabelecem um diagnóstico.

Leitura sugerida

Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med*. 2009; 60:321–337.

MALFORMAÇÃO PARENQUIMATOSA RENAL

❑ **Definição**

Essa condição impede o desenvolvimento normal dos néfrons e resulta de fatores genéticos e ambientais. Os fatores genéticos são mutações nos genes expressos durante o desenvolvimento dos rins (p. ex., *EYA1, SIX1, TCF2, SALL1, FRAS1, PAX2*); já os ambientais são exposição a teratógenos e deficiências nutricionais.

❑ **Achados laboratoriais**

- Os distúrbios de malformação parenquimatosa renal podem ser distinguidos com base no exame histológico. Eles são os seguintes:
  - ▼ Hipoplasia renal: o número de néfrons estruturalmente normais apresenta-se diminuído. Tipicamente, o tamanho dos rins está reduzido em 2 desvios padrões do tamanho médio para a idade
  - ▼ Displasia renal: caracterizada pelo achado de elementos do tecido renal malformados. Os rins displásicos são de tamanho variável, porém costumam ser menores do que o normal
  - ▼ Agenesia renal: definida como ausência congênita de tecido parenquimatoso renal. Os pacientes com agenesia renal unilateral são, em sua maioria, assintomáticos
  - ▼ Displasia multicística: caracterizada por rim displásico não funcionante, com múltiplos cistos
  - ▼ Disgenesia tubular renal: distúrbio muito raro, caracterizado pela ausência de desenvolvimento dos túbulos proximais ou por seu desenvolvimento deficiente
- Os exames de imagem e testes genéticos estabelecem o diagnóstico.

NEFRITE HEREDITÁRIA (SÍNDROME DE ALPORT)

- Trata-se de um distúrbio genético causado por mutações nos genes que codificam as cadeias alfa do colágeno tipo IV. Aproximadamente 85% dos casos devem-se a mutações no gene *COL4A5*, localizado no cromossomo X (herança ligada ao X), que codifica a cadeia alfa5 do colágeno tipo IV. Os casos remanescentes resultam de mutações no *locus COL4A3/COL4A4* do cromossomo 2, que codifica as cadeias alfa3 e alfa4 do colágeno tipo IV. A herança da síndrome de Alport causada por essas mutações é autossômica recessiva e, com muito menos frequência, autossômica dominante
- A manifestação renal inicial durante a infância consiste em hematúria microscópica persistente, que pode se transformar em hematúria macroscópica após a ocorrência de infecção das vias respiratórias superiores. Posteriormente, ao longo da vida, os pacientes apresentam insuficiência renal progressiva e proteinúria. Pode haver desenvolvimento de DRET durante a idade adulta
- Além das anormalidades renais, os pacientes frequentemente exibem manifestações sistêmicas, das quais as mais comuns consistem em comprometimento auditivo e anormalidades oculares
- O diagnóstico baseia-se na história familiar e nas manifestações específicas, como insuficiência renal e perda auditiva. Os achados de biopsia renal na microscopia eletrônica são essenciais para o estabelecimento do diagnóstico.

Leitura sugerida

Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133(2):224–232.

NEFRONOFTÍASE

❑ Definição

A nefronoftíase (NPHP) é uma nefropatia hereditária de caráter autossômico recessivo e caracteriza-se pela diminuição na capacidade de concentração urinária, nefrite crônica e evolução para a DRET em uma idade precoce (tipicamente < 20 anos de idade). Trata-se da causa genética mais comum de DRET nas primeiras duas décadas de vida.

❑ Quando suspeitar?

Tipicamente, os pacientes apresentam poliúria, polidipsia, anemia e proteinúria leve. O sedimento urinário costuma ser inexpressivo. Dependendo do defeito gênico específico, os pacientes também podem exibir sinais e sintomas extrarrenais, como defeitos da retina, problemas hepáticos e defeitos esqueléticos.

❑ Achados laboratoriais

Dependendo da idade mediana de início da DRET, foram descritas três variantes clínicas: infantil (idade mediana de 4 anos), juvenil (a variante mais comum; idade mediana de 13 anos) e adolescente (idade mediana de 19 anos).

- Já foram identificadas 11 mutações diferentes nos genes que codificam componentes dos cílios primários ou das células epiteliais primárias (*NPHP1-NPHP11*). As mutações do gene *NPHP1* são mais comuns (20% dos casos) e caracterizam-se pelo desenvolvimento de DRET em uma idade mediana de 13 anos (NPHP juvenil). As mutações nos outros genes contribuem, cada uma delas, para apenas < 3% dos casos. O principal gene causador ainda permanece desconhecido em, aproximadamente, 70% dos indivíduos com NPHP. As mutações no gene *NPHP2* estão associadas à forma infantil, enquanto as do gene *NPHP3* são raras e estão associadas à forma adolescente. A forma juvenil está associada a mutações em todos os genes *NPHP*, exceto o *NPHP2*
- Os exames histopatológicos revelam lesão tubular grave e espessamento da membrana basal. Os achados histológicos na NPHP assemelham-se aos observados na DCMR.

Leitura sugerida

Wolf MT, Hildebrandt F. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(2):181–194.

NEFROPATIA DA MEMBRANA BASAL FINA (HEMATÚRIA FAMILIAR BENIGNA)

❑ Definição

- Esse distúrbio familiar relativamente comum acomete, aproximadamente, 1% da população geral e, junto à nefropatia por IgA e à síndrome de Alport, é considerada uma causa comum de hematúria em crianças e adultos
- Além da hematúria, os pacientes com nefropatia da membrana basal fina (NMBF) apresentam adelgaçamento uniforme da membrana basal glomerular, conforme demonstra a microscopia eletrônica
- O defeito genético assemelha-se àquele da nefrite hereditária (síndrome de Alport). Aproximadamente 40% dos pacientes com NMBF apresentam mutações heterozigotas no *locus COL4A3/COL4A4* e, portanto, podem ser considerados como portadores da síndrome de Alport autossômica recessiva
- O prognóstico é benigno, e a hematúria desaparece espontaneamente com o passar do tempo.

❑ Quando suspeitar?

Os possíveis candidatos são os pacientes com história familiar de hematúria (observada em 30 a 50% dos pacientes). A hematúria macroscópica pode ocorrer e estar associada a dor no flanco, porém sem evidências de doença renal.

❑ Achados laboratoriais

- O diagnóstico laboratorial é direcionado para descartar outros distúrbios glomerulares passíveis de causar hematúria isolada, como nefropatia por IgA e síndrome de Alport
- Exame de urina: a hematúria microscópica pode ser persistente ou intermitente e habitualmente é assintomática. Podem ser encontrados eritrócitos dismórficos e cilindros hemáticos na urina
- A função renal e a excreção urinária de proteína estão frequentemente normais
- O diagnóstico demanda demonstração de MBG difusamente fina na microscopia eletrônica. Se for detectada, é necessário descartar a possibilidade de síndrome de Alport por exames imuno-histológicos e genéticos.

Leitura sugerida

Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133(2):224–232.

RIM ECTÓPICO

- O rim ectópico, ou ectopia renal, é um defeito congênito, em que um rim se localiza abaixo, acima ou do lado oposto de sua posição habitual. A incidência é de 1:1.000
- Geralmente, o rim ectópico apresenta redução funcional, em comparação com o rim normal; todavia, os pacientes são, em sua maioria, assintomáticos. Nos pacientes sintomáticos, os achados estão principalmente relacionados com complicações associadas, como infecções urinárias, cálculos renais, obstrução ou lesão renal
- O diagnóstico é estabelecido pelos exames de imagem.

RIM EM FERRADURA

- Esse distúrbio congênito envolve a fusão dos dois rins na linha média, habitualmente nos polos inferiores
- A incidência é de 1 em 500 ou menos; há incidência mais alta em mulheres com síndrome de Turner (15%)
- O rim em ferradura costuma ser assintomático, embora pacientes com esse distúrbio corram maior risco de anormalidades renais, como obstrução renal, infecções, cálculos e tumores. As anormalidades laboratoriais

são habitualmente provocadas por essas complicações renais.

RIM ESPONJOSO MEDULAR

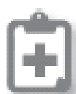
❑ **Definição**

Este distúrbio congênito caracteriza-se por dilatação cística e malformação dos túbulos coletores, bem como pela formação de cistos na medula. A evidência de transmissão genética é escassa, e, em geral, não se obtém uma história familiar positiva.

❑ **Quando suspeitar?**

Os pacientes são, em sua maioria, assintomáticos, e a condição pode ser descoberta de modo incidental depois de um exame radiológico. Os pacientes sintomáticos frequentemente apresentam hematúria, cálculos renais e infecções urinárias.

O diagnóstico é confirmado por exames de imagem.



DISTÚRBIOS RENAIS EM ALGUMAS DOENÇAS

DOENÇA RENAL ASSOCIADA À AMILOIDOSE

❑ **Considerações gerais**

- Ver amiloidose primária
- Essa condição, que envolve depósitos amiloides nos rins, é uma das complicações mais frequentes do AA, AL e de várias formas hereditárias de amiloidose.

❑ **Quando suspeitar?**

Os candidatos são os pacientes com amiloidose sistêmica diagnosticada, que desenvolvem proteinúria ou, na ausência desse diagnóstico, indivíduos com proteinúria de início recente, insuficiência renal ou síndrome nefrótica de etiologia desconhecida.

❑ **Achados laboratoriais**

- Urinálise: proteinúria persistente, associada a depósitos glomerulares de amiloide. A proteinúria varia de leve, com ou sem hematúria, a maciça, com uma taxa de excreção urinária de proteína na faixa nefrótica (> 3,5 g/dia), podendo ultrapassar 20 g/dia. A proteína urinária consiste, em sua maior parte, em albumina. Tipicamente, o sedimento urinário é benigno
- A TFG está reduzida, e a concentração sérica de creatinina está moderadamente elevada
- Nos casos avançados, ocorrem hipoalbuminemia e outros achados secundários à síndrome nefrótica. Verifica-se o desenvolvimento de DRET em 20% dos pacientes com amiloidose renal que apresentam síndrome nefrótica
- O diabetes insípido (DI) nefrogênico e a acidose tubular renal podem resultar do depósito tubular de amiloide.

Leitura sugerida

Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:3458–3471.

ESCLERODERMIA, DOENÇA RENAL NA

❑ **Considerações gerais**

- Ver esclerodermia
- Ocorre comprometimento renal em mais de 50% dos pacientes com esclerodermia, e sua presença está associada a uma taxa de mortalidade aumentada
- A crise renal por esclerodermia (CRE) é o distúrbio renal mais grave associado à esclerodermia. A CRE é observada em, aproximadamente, 10 a 20% dos pacientes com esclerodermia cutânea difusa e em apenas 1% dos indivíduos com esclerodermia cutânea limitada. Caracteriza-se pelo início agudo de hipertensão arterial, microangiopatia trombótica, insuficiência renal progressiva e taxa de sobrevida de 5 anos de 65%.

❑ Achados laboratoriais

- Insuficiência renal progressiva com proteinúria leve (frequentemente < 2 g/dia). O sedimento urinário está tipicamente normal
- A CRE está associada à lesão renal aguda, que se caracteriza por oligúria e início súbito de proteinúria ou hematúria. Em alguns pacientes, observa-se também a ocorrência de anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia
- A atividade da renina plasmática está acentuadamente elevada em pacientes com CRE
- São detectados autoanticorpos anti-RNA polimerase III em um terço dos pacientes com CRE.

Leitura sugerida

Bussone G, Bérezné A, Pestre V *et al*. The scleroderma kidney: progress in risk factors, therapy, and prevention. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13(1):37–43.

NEFRITE LÚPICA

❑ Considerações gerais

- Ver lúpus eritematoso sistêmico (LES)
- Até 60% dos pacientes com LES são diagnosticados com nefrite lúpica (NL). A prevalência é significativamente mais alta em indivíduos negros e hispânicos do que nos brancos, sendo maior nos homens do que nas mulheres. A classificação da International Society of Nephrology/Renal Pathology Society divide a NL em seis classes (I-VI), com base na histopatologia da biopsia renal.

❑ Achados laboratoriais

Dependem da classe de NL:

- NL mesangial mínima (classe I): os pacientes apresentam exame de urina e concentração sérica de creatinina normais
- NL proliferativa mesangial (classe II): pode-se observar a presença de hematúria microscópica e proteinúria leve
- NL focal (classe III): envolve < 50% dos glomérulos e pode ser subdividida em subclasses, dependendo da atividade/cronicidade das lesões. Caracteriza-se por hematúria e proteinúria. Em alguns pacientes, a proteinúria está dentro da faixa nefrótica, e os níveis séricos de creatinina podem estar elevados
- NL difusa (classe IV): dividida em subclasses semelhantes à classe III. Hematúria e proteinúria são encontradas. Alguns pacientes apresentam proteinúria na faixa nefrótica e hipertensão arterial
- NL membranosa (classe V): a maioria dos pacientes apresenta síndrome nefrótica
- NL esclerosante avançada (classe VI): caracterizada por esclerose, que acomete mais de 90% dos glomérulos
- Os títulos de anticorpos anti-DNA estão elevados, e os níveis de C3 e C4 estão baixos
- A biopsia renal é realizada para estabelecer o diagnóstico de NL e classificá-la.

Leitura sugerida

Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A *et al*. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012; 64(6):797–808. http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/Lupus_Nephritis_Guidelines_Manuscript.pdf

NEFRITE NA PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

❑ Considerações gerais

- Ver púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)
- A PHS, também denominada vasculite por IgA, envolve vasculite sistêmica por hipersensibilidade de pequenos vasos, com depósito de imunocomplexos contendo IgA. Acomete principalmente a pele, bem como outros órgãos, como os rins, o sistema digestório e as articulações. Essa condição pode ocorrer em qualquer momento da vida, porém é mais comum em crianças. A lesão renal é a complicação a longo prazo mais comum da PHS. É mais frequente e tende a ser mais grave nos adultos do que nas crianças
- Tipicamente, o comprometimento renal é observado pouco depois do aparecimento dos sintomas sistêmicos. Até 30% dos adultos apresentam DRC ou insuficiência renal nos 15 anos seguintes ao estabelecimento do diagnóstico
- O diagnóstico é, principalmente, clínico.

❑ Achados laboratoriais

- A hematúria e a proteinúria, que ocorrem em aproximadamente um terço dos pacientes, costumam estar associadas a diminuição da TFG. A proteinúria na faixa nefrótica é, mais provavelmente, observada nos adultos do que nas crianças
- Níveis séricos elevados de IgA e imunocomplexos contendo IgA
- A biopsia renal confirma o diagnóstico e possibilita avaliar a gravidade da doença. Os resultados de biopsia são idênticos àqueles obtidos na nefropatia por IgA.

NEFROPATIA DIABÉTICA

❑ Considerações gerais

- Ver diabetes melito (DM)
- A nefropatia diabética (ND), também conhecida como doença renal diabética ou doença de Kimmelstiel-Wilson caracteriza-se por proteinúria persistente e insuficiência renal progressiva em pacientes diabéticos, na ausência de outras doenças renais. Aproximadamente um terço dos pacientes com diabetes melito desenvolve ND vários anos após o diagnóstico. A ND é a causa mais comum de DRET nos EUA e na Europa, com uma incidência de DRET de 30% no DM do tipo 1 e de até 20% no DM do tipo 2 (ver Tabela 7.7).
- A microalbuminúria é um sinal precoce de desenvolvimento de ND e apresenta especificidade muito alta e valor preditivo positivo para ND subsequente. Está também associada a diabetes melito de maior duração, controle glicêmico mais precário, pressão arterial mais alta, desenvolvimento de retinopatia e neuropatia mais avançadas, insuficiência renal subsequente, lesão vascular aumentada e risco de doença cardiovascular.

Tabela 7.7 Evolução da doença renal no diabetes melito insulinodependente (DMID).

Estágio	Momento de início	Achados laboratoriais*	Achados morfológicos	Porcentagem de casos que evoluem
Inicial	Por ocasião do diagnóstico	↑ TFG	Tamanho dos rins ↑	100

Lesão renal; ausência de sinais clínicos	2 a 3 anos após o diagnóstico	↑ TFG; não se pode detectar a presença de albuminúria	↑ espessura da membrana basal glomerular e capilar tubular; glomeruloesclerose	35 a 40
Nefropatia incipiente	7 a 15 anos após o diagnóstico	Albuminúria de 0,03 a 0,3 g/dia. TFG N ou discretamente A; começa a declinar	Progressão da glomeruloesclerose	80 a 100
Nefropatia diabética clínica	10 a 30 anos após o diagnóstico	Albuminúria > 0,3 g/dia TFG N ou discretamente D; queda uniforme	Glomeruloesclerose disseminada	> 75
Doença renal em estágio terminal	20 a 40 anos após o diagnóstico	TFG < 10 ml/min; creatinina sérica ≥ 10 mg/dl		

D, diminuição; TFG, taxa de filtração glomerular; A, aumento; N, normal.

*Quando a albuminúria é de 0,075 a 0,1 g/dia no DMID, existe doença renal significativa e a albuminúria evoluirá para a nefropatia clínica. A TFG declina – 10 ml/min/ano após o estabelecimento da nefropatia.

Fonte: Selby JV, Fitz-Simmons SC, Newman M *et al*. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. *JAMA*. 1990; 263:1954-1960.

❑ Quando suspeitar?

- O diabetes melito e a ND são mais prevalentes em negros, norte-americanos descendentes de mexicanos, polinésios e maoris. Outros fatores de risco são diabetes melito inadequadamente controlado, história familiar positiva e hipertensão arterial não controlada
- Em geral, qualquer paciente que apresente insuficiência renal progressiva ou proteinúria deve ser avaliado quanto à existência de diabetes melito. Por outro lado, todos os pacientes com diabetes melito devem efetuar periodicamente uma urinálise e provas de função renal.

❑ Achados laboratoriais

- A microalbuminúria (excreção urinária de albumina entre 30 e 300 mg/dia, ou 30 a300 mg/g de creatinina utilizando uma amostra de urina aleatória) aparece habitualmente no decorrer de 5 a 10 anos após o início do diabetes melito. A macroalbuminúria, também designada como albuminúria clínica (> 300 mg/g de creatinina), pode ocorrer em estágios mais avançados e, em alguns casos, evolui para a síndrome nefrótica franca. Uma razão albumina/creatinina elevada deve ser confirmada com outra amostra de urina da primeira micção coletada nos 3 a 6 meses seguintes (ver Figura 7.4)
- O sedimento urinário costuma ser inexpressivo, e, raramente, ocorre hematúria
- O nível sérico de proteína pode estar diminuído, sobretudo na doença avançada
- Ocorre elevação gradual da ureia e da creatinina; em geral, ocorre azotemia no decorrer de alguns anos após o início da proteinúria

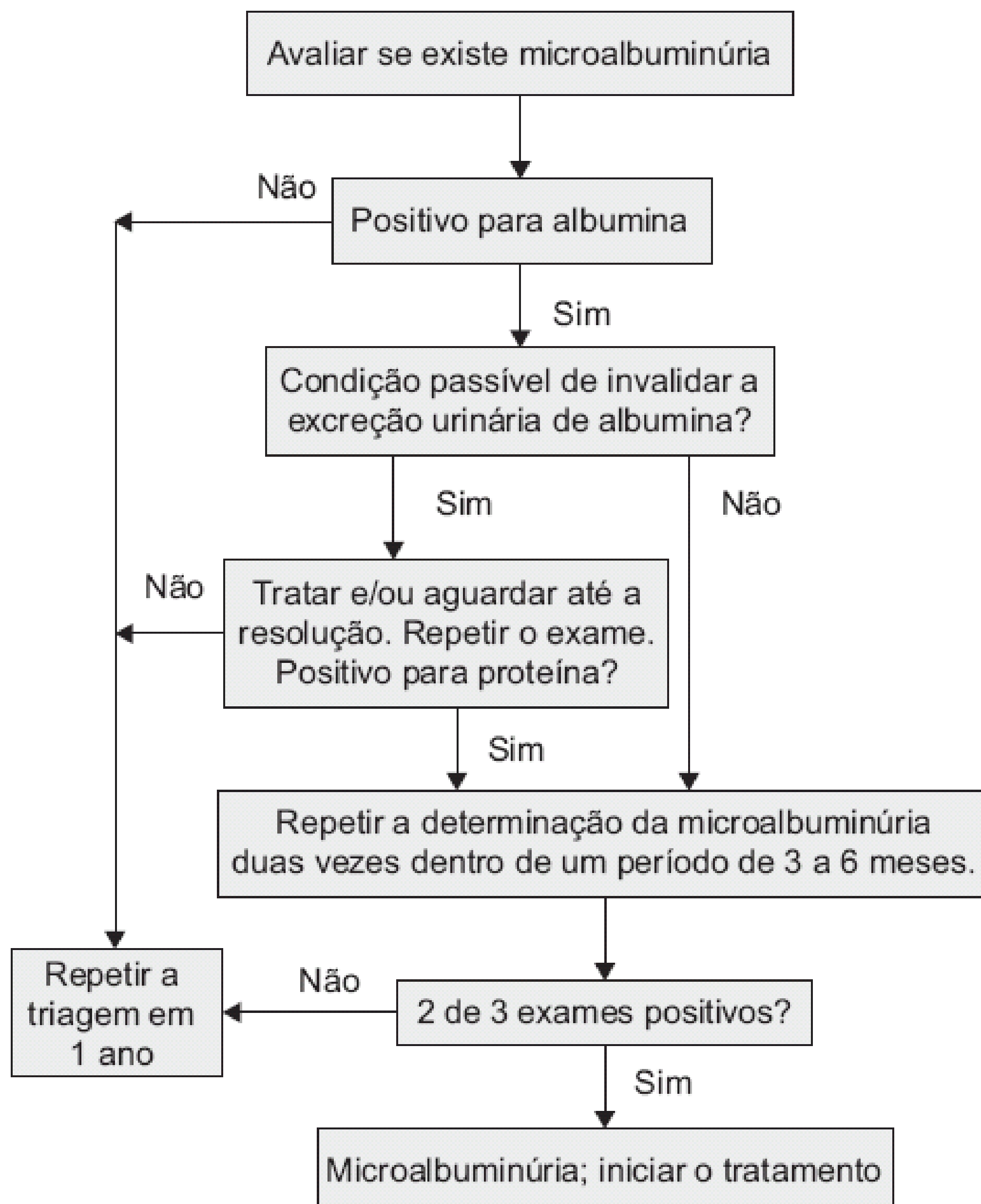


Figura 7.4 Triagem para microalbuminúria. Fonte: American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S79-83.

- A determinação da hemoglobina glicada ou glicosilada (HbA1c) em pacientes com DM e sua manutenção em um valor desejável de, aproximadamente, 7% ajuda prevenir ou retardar a progressão da ND.

Leitura sugerida

DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49(2 Suppl 2):S12–S154. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/Diabetes_AJKD_FebSuppl_07.pdf

KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(5):850–886. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_diabetesUp/diabetes-ckd-update-2012.pdf

NEFROPATIA FALCIFORME

❑ Considerações gerais

- Ver doença falciforme
- As anormalidades da função renal são comuns em pacientes com doença falciforme e consistem em distúrbios glomerulares e tubulares. Essas anormalidades são principalmente causadas pelo afoiçamento dos eritrócitos na microvasculatura e, em geral, estão associadas ao aumento da taxa de mortalidade

- Geralmente, as manifestações renais são mais graves em pacientes com doença falciforme (DF) do que naqueles com traço falciforme ou hemoglobinopatias combinadas.

❑ **Achados laboratoriais**

- Urinálise: a proteinúria, observada em 15 a 40% dos pacientes com DF, pode estar na faixa nefrótica. A hematúria assintomática (microscópica ou macroscópica) é comum na doença falciforme. A diminuição precoce na capacidade de concentração renal é evidente em pacientes com doença falciforme, levando à poliúria. Esse achado é menos pronunciado em pacientes com traço falciforme
- O nível sérico baixo de creatinina, devido à hipersecreção no túbulo proximal e à hiperfiltração glomerular, é um achado comum em pacientes jovens com doença falciforme. Posteriormente durante a vida, ocorre diminuição progressiva da TFG, devido à lesão glomerular, com níveis séricos aumentados de ureia e creatinina
- A capacidade de acidificação da urina pode estar alterada, o que resulta em acidose tubular renal
- Ocorre insuficiência renal em, aproximadamente, 5 a 18% dos pacientes com doença falciforme
- Nos pacientes afetados, pode haver desenvolvimento de necrose papilar, infarto renal e carcinoma medular renal.

Leitura sugerida

Da Silva GB Jr, Libório AB, Daher Ede F. New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy. *Ann Hematol*. 2011; 90(12):1371–1379.

POLIARTERITE NODOSA, DOENÇA RENAL NA

❑ **Considerações gerais**

- Ver poliarterite nodosa
- O comprometimento renal, que ocorre em 75% dos pacientes com poliarterite nodosa, está associado a insuficiência renal e hipertensão arterial. Pode-se observar também a ocorrência de infarto renal nos casos graves.

❑ **Achados laboratoriais**

- Azotemia leve, que é lentamente progressiva
- A albuminúria e a hematúria são comuns. Com frequência, existem cilindros gordurosos no sedimento urinário.

RIM NO MIELOMA

❑ **Considerações gerais**

- Ver mieloma plasmocitário
- O rim no mieloma, ou nefropatia do mieloma, é uma complicação comum do mieloma plasmocitário, no qual a excreção de cadeias leves monoclonais (proteínas de Bence Jones [BJ]) na urina contribui para a insuficiência renal aguda ou crônica. Com menos frequência, níveis elevados de cadeias leves livres podem levar à amiloidose com cadeias leves de imunoglobulinas ou doença de depósito de cadeias leves. Essas condições costumam estar associadas à progressão insidiosa da insuficiência renal, e não à lesão renal aguda.

❑ **Achados laboratoriais**

- Excreção urinária aumentada de cadeias leves (> 100 mg/dia, embora possa ser muito mais alta; normal < 30 mg/dia). A proteína de Bence Jones não é detectável por tiras reagentes e ocorre em < 50% dos

pacientes com mieloma, porém em quase todos os indivíduos com insuficiência renal devido ao rim do mieloma. A lesão renal também pode levar à albuminúria de azotemia

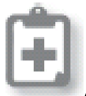
- A eletroforese das proteínas, a imunofixação do soro e a coleta de urina de 24 h ajudam a estabelecer o diagnóstico e a determinar o tipo e a quantidade de proteína monoclonal e cadeias leves
- Ocorre anemia grave desproporcional à azotemia
- As alterações na função tubular renal podem resultar em hipofosfatemia, oligúria e diabetes insípido nefrogênico. O sedimento urinário tipicamente é inexpressivo
- A biopsia renal pode ser útil se houver necessidade de um diagnóstico definitivo.

Leitura sugerida

Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A *et al*. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010; 28(33):4976–4984. http://myeloma.org/pdfs/IMWG-Renal-Impairment.pdf

TUBERCULOSE RENAL

Ver Capítulo 3, Distúrbios do Sistema Geniturinário.



TRANSPLANTE DE RIM

❑ Considerações gerais

- O transplante de rim constitui a forma mais efetiva de terapia renal substitutiva e a opção preferida para a doença renal em estágio terminal (DRET)
- Tem sido recomendado que o transplante não seja realizado, a não ser que a TFG medida ou calculada seja < 20 ml/minuto, e que haja evidências de deterioração progressiva e irreversível da função renal nos 6 a 12 meses precedentes
- A avaliação inicial dos receptores e doadores vivos potenciais envolve história clínica e cirúrgica, exame físico, radiografia de tórax, exames de imagem, eletrocardiograma e exames laboratoriais.

❑ Avaliação laboratorial dos receptores e doadores

- Compatibilidade do grupo sanguíneo ABO e HLA
- Urinálise e urinocultura, TFG e excreção de proteína
- Sorologia para HIV, HBV, HCV, HAV, citomegalovírus, vírus Epstein Barr, herpes-vírus simples (HSV), vírus varicela e sorologia para sífilis
- Outros exames laboratoriais são hemograma completo, eletrólitos, ureia, creatinina, ácido úrico, albumina, cálcio, fósforo, painel lipídico e provas de função hepática
- Para doadores cadavéricos, deve-se obter uma história de infecção viral ativa, neoplasia maligna, doença renal e hipertensão arterial.

❑ Critérios de exclusão para doadores

- Problemas renais: comprometimento da função renal, proteinúria, hematúria, doença renal ou anormalidades vasculares dos rins ou do sistema urinário
- Diabetes melito
- Infecção viral ativa (HIV, HBV, HCV ou CMV)
- Neoplasia maligna ativa ou história pregressa de neoplasia maligna
- Existência de doença crônica (pulmonar, cardíaca, neurológica, hepática, autoimune)
- Hipertensão arterial grave
- Gravidez.

❑ Tipagem HLA no transplante renal[1,2]

A tipagem HLA é um componente indispensável no transplante desde o reconhecimento de que os anticorpos dirigidos contra linfócitos estão associados ao fracasso do aloenxerto. Esse achado fundamental levou à descoberta do MHC e à constatação da importância da tipagem HLA no transplante. As primeiras abordagens concentraram-se na importância da compatibilidade HLA e representaram um importante aspecto na alocação de órgãos de doadores cadavéricos. Como resultado direto dos avanços na imunossupressão nesses últimos anos, o desafio atual consiste em selecionar pares de doadores-receptores com base em divergências aceitáveis, particularmente para pacientes que apresentam aloanticorpos HLA. Por conseguinte, a tipagem HLA de rotina para transplante renal é mais abrangente, incluindo tanto a tipagem HLA/compatibilidade quanto a identificação de anticorpos. O monitoramento pós-transplante também se tornou uma prática comum para obter um sinal precoce de rejeição mediada por anticorpos. O plano de exames apresentado a seguir é apenas uma recomendação. Nos EUA, a elaboração de um consenso de exames com a equipe de transplante é um requisito da United Network for Organ Sharing (UNOS), que pode ser exclusivo de cada centro de transplante.

A. Exame de novos pacientes

- ▼ Todos os novos candidatos a transplante e doadores potenciais são prospectivamente tipados para HLA-A, HLA-B (como Bw4/6), HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 e HLA-DRB345. A tipagem HLA-DPB1 é realizada em todos os pacientes e seus doadores potenciais se o paciente tiver anticorpos anti-DPB1 ou se estiver inscrito em um programa de troca de rins pareados
- ▼ Todos os novos candidatos a transplante são submetidos a pesquisa de anticorpos IgG anti-HLA. Todos os resultados positivos confirmados devem ter múltiplas amostras e ensaios para estabelecer a especificidade dos anticorpos, monitorar a força dos anticorpos e identificar possíveis interferências, como IgM, complemento endógeno mascarador ou efeito prozona
- ▼ As provas cruzadas prospectivas de linfócitos T e B para autoanticorpos e aloanticorpos por citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e métodos CDC com realce de antiglobulina humana (AHG) são realizadas em todos os novos candidatos a transplante. O soro coletado nos 2 meses precedentes é utilizado na prova cruzada preliminar. Se houver registro de um evento de sensibilização, uma amostra de soro coletada depois de 2 a 3 semanas deve ser usada para a prova cruzada
- ▼ As provas cruzadas para aloanticorpos de linfócitos T e B por citometria de fluxo são realizadas em todos os pacientes sensibilizados e/ou de novo transplante. Além disso, as provas cruzadas por citometria de fluxo T e B prospectiva para autoanticorpos são realizadas em pacientes nos quais uma doença autoimune como causa de DRET é comunicada na ocasião da avaliação de novo paciente
- ▼ Prova cruzada alternativa: para pacientes com > 80% de cPRA, a tipagem HLA do doador por meio de *swab* bucal pode ser solicitada, em lugar da prova cruzada. Os doadores podem ser excluídos se houver antígenos específicos do doador inaceitáveis
- ▼ O grau de sensibilização de cada paciente por ocasião da avaliação inicial e o acompanhamento dos eventos potencialmente sensibilizantes são monitorados pelo coordenador de transplante e comunicados ao laboratório de histocompatibilidade. O coordenador pré-transplante deve obter amostras de soro 2 a 3 semanas após eventos sensibilizantes conhecidos, e essas amostras devem ser enviadas ao laboratório de HLA para armazenamento ou teste. Essas informações são registradas no banco de dados de manejo do HLA
- ▼ Os resultados dessa avaliação abrangente são encaminhados ao programa de transplante dentro de 1 semana após a consulta inicial, e o paciente é inscrito na UNOS, se estiver qualificado. As opções de doadores de rim são doador vivo (tanto aparentado quanto não aparentado), doador cadavérico (na lista de espera da UNOS) e programa de troca renal pareada.

B. Programa de triagem de anticorpos mensal

- ▼ Todos os candidatos a transplante renal devem obter amostras de soro mensalmente para triagem ou uso para prova cruzada. Soros regularmente revezados no programa são submetidos a triagem por meio de ensaio de antígeno único (com micropérolas revestidas com antígeno HLA purificado) ou triagem de

anticorpos reativos (PRA, *panel reactive antibody*)

- Alterações na especificidade ou na força são revistas e atualizadas na UNET. Toda conversão negativa para positiva precisa ser confirmada por ensaio de antígeno único.

C. Triagem de anticorpos e prova cruzada temporárias

No caso de um evento sensibilizante ocorrer após o término da investigação preliminar do doador, aconselha-se a triagem para anticorpos provisória por meio de ensaio de antígeno único (com micropérolas) para reavaliar as especificidades humorais do paciente e identificar possíveis anticorpos específicos contra o doador (DSA). O coordenador pré-transplante coletará a amostra de soro nas 2 a 3 semanas seguintes à ocorrência de eventos sensibilizantes conhecidos e encaminhará as amostras ao laboratório de HLA. Se houver alterações no perfil de anticorpos, o diretor do laboratório e a equipe de transplante podem solicitar uma prova cruzada provisória por CDC e/ou citometria de fluxo.

D. Prova cruzada final

Antes do transplante:

- Tipagem de DNA completa para paciente e doador
- Duas amostras para anticorpos anti-HLA de duas consultas separadas e uma CDC/prova cruzada AHG-CDC preliminar com o doador.

XM final (prova realizada nas 2 semanas anteriores à data do transplante):

- CDC para linfócitos T e B alo, AHG-CDC e prova cruzada por citometria de fluxo, triagem de anticorpos no paciente
- CDC para linfócitos T e B auto, AHG-CDC (opcional).

Seleção do soro:

A seleção dos soros para prova cruzada final do paciente deve considerar o impacto dos eventos sensibilizantes da história e atuais. Recomendações para seleção:

- Soro atual (coletado nas 2 semanas anteriores)
- Soro histórico se o paciente estiver sensibilizado, dando preferência ao soro que contém DSA que foram definidos por ensaio com pérolas de antígeno único (coletados dentro de 6 meses, de preferência)
- A amostra de soro coletada 2 a 3 semanas após a ocorrência de um evento sensibilizante conhecido deve ser incluída na prova cruzada, quando disponível. Com mais frequência, a amostra atual deve atender a essa exigência.

Os resultados das provas cruzadas finais são relatados ao programa de transplante antes da realização do transplante renal ou de transplantes de órgãos e tecidos combinados, em que um rim deve ser transplantado, exceto para situações de emergência. Se forem realizados transplantes de emergência antes da obtenção dos resultados das provas cruzadas, as informações fornecidas pelo médico do candidato a transplante ao laboratório sobre o motivo do transplante de emergência são registradas.

DSA: o anticorpo doador específico é determinado com base no perfil de anticorpos HLA do paciente e o tipo HLA do doador potencial. A especificidade do DSA pode mudar quando pacientes mudam de doadores potenciais. Como pacientes e doadores são submetidos à tipagem completa durante a avaliação inicial, a análise de anticorpos HLA pode identificar o DSA para cada par de paciente-doador.

E. Tipagem HLA para transplante de doador morto

Os rins de cadáver devem ser alocados de acordo com as políticas da UNOS. A decisão final quanto à aceitação de determinado órgão continua sendo à escolha do cirurgião de transplante e/ou médico responsável pelo cuidado do candidato. Isso possibilita que tanto o médico quanto o cirurgião exerçam seu julgamento a respeito da adequação do órgão oferecido a determinado candidato, de acordo com sua filosofia pessoal e programática em relação a assuntos tão controversos como a importância do tempo de isquemia fria e as anomalias anatômicas, realizando uma melhor avaliação da condição clínica do receptor prospectivo no momento. Se um órgão for recusado para um candidato, é preciso fornecer uma explicação sobre o motivo dessa decisão no formulário apropriado e comunicar imediatamente a decisão à UNOS.

As exigências mínimas de tipagem para receptor e doador consistem em antígenos. Para relato de antígenos DR, é preciso registrar DRB1 e DRB3/4/5. O laboratório é incentivado a relatar divisões para todos os *loci*.

O PRA calculado (cPRA) é a porcentagem de doadores que se espera tenham um ou mais dos antígenos inaceitáveis indicados na lista de espera para o candidato. Os candidatos sensibilizados na lista de espera com antígenos HLA inaceitáveis definidos que apresentam um cPRA de 80% ou mais receberão pontos na lista de espera, com base na política atual de alocação. Cada centro de transplante pode definir os critérios para antígenos inaceitáveis que são considerados como contraindicações para a realização de transplante. Os antígenos inaceitáveis definidos pela detecção laboratorial de anticorpos anti-HLA específicos precisam ser determinados utilizando-se, pelo menos, um imunoensaio em fase sólida com moléculas HLA purificadas. É prerrogativa do centro de transplante estabelecer critérios para antígenos inaceitáveis adicionais, como repetir incompatibilidades de transplante. O cPRA será calculado automaticamente quando os antígenos inaceitáveis são listados ou atualizados na lista de espera. O cPRA é obtido do grupo de antígenos/alelos HLA e frequência de haplótipos dos diferentes grupos raciais/étnicos de acordo com sua representação na população nacional de doadores mortos.

Uma prova cruzada prospectiva é obrigatória para todos os candidatos, exceto quando as circunstâncias clínicas sustentam sua omissão. O programa de transplante e o laboratório de histocompatibilidade precisam ter uma política comum por escrito que especifique quando a prova cruzada prospectiva pode ser omitida. As diretrizes para o desenvolvimento de política, com a atribuição de risco e momento adequado da prova de reação cruzada, estão relacionadas no Apêndice D – Política 3 da UNOS.

F. Manutenção da lista de espera UNET e suporte do transplante

A UNOS elaborou um sistema de banco de dados *on-line*, denominado UNET, para coleta, armazenamento, análise e publicação de todos os dados da Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) relativos à lista de espera de pacientes, compatibilidade de órgãos e transplantes. Inaugurado em 25 de outubro de 1999, esse sistema contém dados a respeito de todas as doações de órgãos e transplantes que ocorreram nos EUA desde 1986. O UNET é um banco de dados na internet sobre transplantes. É seguro e elimina qualquer possibilidade de falhas, 24/7. Possibilita que as instituições nacionais de transplante de órgãos registrem pacientes para transplante, estabeleçam a compatibilidade de órgãos doados para pacientes na lista de espera e procedam ao manejo dos dados sensíveis ao tempo e críticos para a vida de todos os pacientes antes e depois do transplante.

Quando um novo paciente é inscrito no UNET pelo Programa de Transplante, os dados serão verificados pela equipe HLA utilizando os resultados de tipagem e anticorpos mais atuais. É necessária uma dupla revisão para qualquer edição UNET, e a documentação é assinada e armazenada indefinidamente no arquivo do paciente.

Conforme exigido pela UNOS, os dados de histocompatibilidade da lista de espera do UNET para cada paciente para o qual o laboratório realizou os testes são revisados e verificados mensalmente, ou, quando necessário, pela equipe do laboratório de HLA. A documentação dessas revisões é mantida durante, pelo menos, três anos ou durante o período exigido pelas regulamentações locais, estaduais e federais – o que for mais longo. Estão disponíveis para auditoria pela UNOS. A lista de antígenos inaceitáveis é *uploaded* para o banco de dados UNET a cada mês para estabelecer o valor do cPRA.

G. Monitoramento pós-transplante

Estratificação do risco:

- ▼ Alto risco: DSA+, doador atual tanto vivo quanto morto
- ▼ Risco intermediário: DSA– e cPRA > 80%, transplante HLA-incompatível apenas
- ▼ Baixo risco: DSA– e cPRA < 80% ou transplante incompatível 0
- ▼ Risco clínico: transplante prévio; paciente de baixo risco com indicações clínicas

Esquema de monitoramento:

Grupo	Frequência
Alto risco	Semanas 1, 2, 4, 8, em seguida A cada 6 meses durante 5 anos

Risco intermediário	A cada 6 meses durante 5 anos
Risco clínico	Quando necessário
Baixo risco	Anual

❑ Rejeição aguda de aloenxerto renal

- Embora os enxertos HLA incompatíveis 0 geralmente tenham resultados superiores de transplante em comparação com enxertos HLA-incompatíveis ≥ 1, alguns transplantes HLA-incompatíveis 0 podem ser complicados por rejeição aguda, possivelmente devido a incompatibilidades em outros *loci* HLA menores ou aos métodos imperfeitos de tipagem tecidual usados rotineiramente. Por outro lado, alguns enxertos HLA-incompatíveis ≥ 1 apresentam excelentes resultados de enxerto. Isso sugere que determinadas HLA-incompatibilidades HLA são permissíveis em determinadas circunstâncias
- As incompatibilidades HLA-DR estão associadas a risco mais elevado de rejeição aguda após transplante de rim, em comparação com incompatibilidades nos *loci* HLA-A e HLA-B. Além disso, as HLA-incompatibilidades exercem seus efeitos em diferentes momentos do pós-transplante (p. ex., o efeito máximo da incompatibilidade de HLA-DR é observado nos primeiros 6 meses, enquanto o da incompatibilidade de HLA-B surge nos 2 anos seguintes ao transplante)
- A forma mais comum de rejeição aguda de aloenxerto envolve a ativação dos linfócitos T do receptor dirigidos contra antígenos MHC do doador. Além disso, os linfócitos B têm participação importante na resposta imune a um aloenxerto por meio da produção de anticorpos que medeiam a rejeição aguda ou crônica do aloenxerto (rejeição mediada por anticorpos) ou, no caso de rejeição celular aguda, sustentam os linfócitos T do receptor
- A rejeição aguda de aloenxerto renal está associada a uma deterioração aguda na função do aloenxerto e a alterações patológicas específicas no próprio enxerto. A maioria dos episódios de rejeição aguda ocorre nos primeiros 6 meses após o transplante, e muitos episódios são observados precocemente depois da cirurgia
- Embora os pacientes que sofrem episódios de rejeição aguda sejam, em sua maioria, assintomáticos, alguns pacientes apresentam, em certas ocasiões, febre, mal-estar, oligúria, hipertensão arterial e dor à palpação do enxerto. Nos pacientes sintomáticos, o diagnóstico diferencial envolve infecção viral (BK, CMV e adenovírus), pielonefrite bacteriana e extravasamento ou obstrução urinários
- Uma elevação aguda dos níveis séricos de creatinina com relação ao valor basal do paciente constitui o principal achado laboratorial em pacientes com rejeição aguda de aloenxerto. Entretanto, esse achado ocorre em um momento relativamente tardio no curso da rejeição e, em geral, indica a existência de dano histológico significativo. Outros achados laboratoriais relatados na rejeição aguda são diminuição do débito urinário, proteinúria, aparecimento de cilindros celulares ou granulosos urinários, diminuição da osmolalidade da urina e acidose tubular renal hiperclorêmica
- A biopsia renal constitui o padrão de referência para o diagnóstico de rejeição aguda entre pacientes transplantados com deterioração da função renal. A biopsia pode revelar rejeição celular ou mediada por anticorpos ou ambas
- Outros métodos não invasivos para estabelecer o diagnóstico de rejeição aguda de transplante renal são:
  - Medida sequencial de subgrupos de linfócitos T ativados por citometria de fluxo
  - Determinação da concentração urinária de mRNA para as proteínas citotóxicas perforina, granzima B e ciclofilina B por reação da cadeia da polimerase (aumentadas na rejeição aguda)
  - Outros biomarcadores candidatos para estabelecer a ocorrência de rejeição aguda foram identificados por análise proteômica urinária por meio de espectrometria de massa, e esses marcadores demonstraram um bom desempenho diagnóstico.

Leitura sugerida

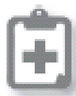
Clark B, Unsworth DJ. HLA and kidney transplantation. *J Clin Pathol*. 2010; 63(1):21–25.

Murphey CL, Forsthuber TG. Trends in HLA antibody screening and identification and their role in transplantation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008; 4(3):391–399.

Tait BD, Süsal C, Gebel HM *et al*. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013; 95(1):19–47.

UNOS Policy. http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_7.pdf

UNOS, OPTN, Appendix D to Policy 3. http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_109.pdf



TUMORES RENAIS

CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS

❑ Definição

O carcinoma de células renais (CCR) origina-se do revestimento do túbulo proximal. Trata-se do tipo mais comum de câncer renal, representando 80 a 85% das neoplasias renais primárias e por 2 a 3% de todas as doenças malignas em adultos.

❑ Quando suspeitar?

- O CCR é mais comum nos homens do que nas mulheres (razão de 2:1), com apresentação típica na sexta e na sétima décadas de vida. Muitos pacientes permanecem assintomáticos até estágios mais avançados da doença. A tríade clássica do CCR (hematúria, dor no flanco e massa renal palpável) é observada em apenas 9% dos pacientes e costuma sugerir doença avançada
- Já foram reconhecidas, pelo menos, quatro síndromes hereditárias associadas ao carcinoma de células renais, como a síndrome de von Hippel-Lindau, o carcinoma renal papilar hereditário, o oncocitoma renal familiar e o carcinoma renal hereditário.

❑ Achados laboratoriais

- Exame de urina: hematúria microscópica ou macroscópica, que pode estar associada a coágulos
- O hemograma completo revela anemia, normocítica ou microcítica; a anemia precede habitualmente o diagnóstico de CCR em vários meses. Até 5% dos pacientes apresentam eritrocitose em decorrência da produção aumentada de eritropoetina
- Os exames em amostras de soro podem revelar hipercalcemia e nível sérico aumentado de ferritina.

Leitura sugerida

Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet*. 2009; 373(9669):1119–1132.

TUMOR DE CÉLULAS JUSTAGLOMERULARES

❑ Definição

Este tumor secretor de renina muito raro é um tumor benigno que acomete, principalmente, adolescentes e adultos jovens, com prevalência máxima na segunda e na terceira décadas de vida.

❑ Quando suspeitar?

As principais características desse tumor consistem em hipertensão arterial e hiperaldosteronismo secundário à secreção excessiva de renina pelas células tumorais. Tipicamente, os pacientes apresentam cefaleia, retinopatia, diplopia, tontura, náuseas, poliúria e proteinúria.

❑ Achados laboratoriais

- A atividade da renina plasmática (ARP) está aumentada, com níveis significativamente mais altos na veia renal do lado acometido
- Hiperaldosteronismo e hipopotassemia.

TUMOR DE WILMS

❑ Definição

- Trata-se da neoplasia maligna renal mais comum na infância (95% dos casos são diagnosticados antes dos 10 anos de idade)
- Esse tumor tem sido associado a mutações por perda de função de vários genes supressores tumorais, como *WT1, FTW1, FTW2* e *p53*
- O diagnóstico é estabelecido pelo exame histológico de uma amostra de biopsia renal ou do tumor removido cirurgicamente.

❑ Quando suspeitar?

Os candidatos são crianças entre 3 e 10 anos de idade, com massa abdominal, hematúria, dor abdominal e hipertensão arterial.

❑ Achados laboratoriais

- O exame de urina revela proteinúria em alguns casos
- O nível sérico de creatinina pode estar elevado. As provas de função hepática, quando anormais, indicam a existência de metástase hepática. A hipercalcemia pode acompanhar outras síndromes associadas
- A pesquisa da doença de von Willebrand (DvW) está indicada, visto que até 8% das crianças acometidas têm DvW adquirida e podem apresentar sangramento na cirurgia
- Os testes genéticos para genes supressores tumorais podem ser úteis.

[1]N.R.T.: Recomenda-se a leitura do manual Diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.

[2]A seção Tipagem HLA no Transplante Renal teve a colaboração de Neng Yu, MD.

CAPÍTULO 8

Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos

Lokinendi V. Rao e Michael J. Mitchell



DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

As doenças respiratórias são aquelas que acometem os pulmões, a cavidade pleural, os brônquios, a traqueia e as vias respiratórias superiores, bem como os nervos e os músculos da respiração. Tais distúrbios variam de leves e autolimitados, como o resfriado, a outras condições potencialmente fatais, como pneumonia bacteriana ou embolia pulmonar. Os sinais/sintomas das doenças respiratórias diferem, dependendo da doença. As manifestações clínicas comuns consistem em tosse, com ou sem produção de escarro, hemoptise e dispneia, que costumam ocorrer com esforço físico, dor torácica, respiração ruidosa (sibilos ou estridor), sonolência, perda de apetite, perda de peso, caquexia e cianose. Em alguns casos, a doença respiratória é diagnosticada embora não haja sinais/sintomas, durante a investigação de outra doença ou na avaliação de rotina do indivíduo.

As doenças respiratórias podem ser classificadas de diversas maneiras: com base no órgão acometido, pelo padrão de sintomas ou pela etiologia.

- As *doenças pulmonares obstrutivas* são doenças do pulmão em que ocorre estreitamento dos brônquios, o que dificulta a entrada de ar e, sobretudo, sua saída dos pulmões
- As *doenças pulmonares restritivas* (também conhecidas como doenças pulmonares intersticiais) constituem uma categoria caracterizada pela perda da complacência pulmonar, causando expansão pulmonar incompleta e aumento da rigidez pulmonar.

As infecções podem afetar qualquer parte do sistema respiratório. Tradicionalmente, são classificadas em infecções das vias respiratórias superiores (IVRS) e infecções das vias respiratórias inferiores (IVRI). A IVRS mais comum é o resfriado. Entretanto, as infecções de órgãos específicos das vias respiratórias superiores, como sinusite, tonsilite, otite média, faringite e laringite, também são consideradas IVRS. O *Streptococcus pneumoniae* constitui a causa mais comum de pneumonia bacteriana grave contraída na comunidade. A tuberculose representa uma importante causa de pneumonia no mundo, que costuma se manifestar como infecção crônica. Outros patógenos, como vírus e fungos, podem causar pneumonia (p. ex., *influenza* grave e pneumonia por *Pneumocystis*). Os tumores das vias respiratórias são benignos ou malignos. Os tumores benignos são causas relativamente raras de doença respiratória. Já os tumores malignos ou cânceres do sistema respiratório, sobretudo os cânceres de pulmão, representam um importante problema de saúde, responsável por 15% de todos os diagnósticos de câncer e por 29% de todas as mortes por câncer. Os cânceres do sistema respiratório são atribuíveis, em sua maioria, ao tabagismo.

Existe uma série de sinais/sintomas decorrentes dos efeitos intratorácicos de várias doenças respiratórias. Os mais comuns são dispneia, tosse e infecções.

TOSSE

A tosse é uma manobra de expulsão forçada, normalmente contra a glote fechada, e associada a um som característico. Trata-se de um mecanismo de defesa respiratório natural para proteger as vias respiratórias, constituindo um dos sinais mais comuns de doença pulmonar. A maioria dos casos de tosse incômoda indica a

existência de um fator agravante (asma, substâncias químicas, ambiente, reflexo gastresofágico, patologia das vias respiratórias superiores) em um indivíduo suscetível. A tosse pode ser classificada em termos de duração, caráter, qualidade e cronologia, e essa classificação é um tanto arbitrária. Uma tosse com menos de 3 semanas de duração é designada “aguda”; com 3 e 8 semanas de duração é chamada “subaguda”; e aquela com mais de 8 semanas de duração, “crônica”.

❑ Tosse aguda

Define-se tosse aguda como aquela com menos de 3 semanas de duração. Com mais frequência, é observada em ambientes de atendimento primário e está comumente associada a IVRS. Na maioria dos casos, é benigna e autolimitada e mais associada a vírus, gotejamento pós-nasal e eliminação de secreções da garganta devido a laringite ou faringite. Com frequência, está associada a exacerbações agudas e a hospitalizações por asma e DPOC. Os sintomas associados à tosse aguda que exigem investigação adicional consistem em hemoptise, dispneia, febre, dor torácica e perda de peso. Os distúrbios graves comuns que apresentam tosse isolada são neoplasias, infecções (p. ex., tuberculose), inalação de corpo estranho, alergia aguda-anafilaxia e doença pulmonar intersticial.

❑ Tosse subaguda

A tosse subaguda é definida como aquela com 3 a 8 semanas de duração. É difícil definir etiologicamente o período entre 3 e 8 semanas de tosse, visto que toda tosse crônica começa como tosse aguda. No entanto, o grupo diagnóstico da tosse crônica é “diluído” pelos pacientes com tosse pós-viral (tosse decorrente de IVRS, que persiste há mais de 3 semanas). A tosse que ocorre após uma infecção constitui a causa mais comum de tosse subaguda (48%), enquanto o gotejamento pós-nasal é a segunda causa mais comum (33%), e a variante de tosse da asma é a terceira (16%). Em uma porcentagem significativa de pacientes, a tosse subaguda (34%) é autolimitada e desaparece sem tratamento. A maioria dos pacientes com tosse subaguda de resolução espontânea tinha tosse pós-infecciosa.

❑ Tosse crônica

Define-se tosse crônica como aquela com mais de 8 semanas de duração. É relatada por 10 a 20% dos adultos e comum em mulheres e pessoas obesas. A maioria dos pacientes tem tosse seca ou com expectoração mínima. A produção significativa de escarro costuma indicar uma patologia pulmonar primária.

São recomendadas radiografias de tórax e espirometria. O teste de broncoprovocação deve ser realizado em pacientes sem etiologia clinicamente evidente. Por sua vez, a broncoscopia deve ser efetuada em todos os pacientes com tosse crônica e suspeita de inalação de corpo estranho. A tosse pode ser seca ou produtiva, dependendo da expectoração de escarro. A tosse seca, ou seja, a que não tem “catarro”, é causada por infecção viral, resfriado ou ar seco ou poluentes do ar, como fumaça de cigarro, fumaça e poeira. A tosse produtiva é a que provoca catarro e pode estar associada a tuberculose, pneumonia bacteriana e bronquite.



DOENÇAS PULMONARES ASSOCIADAS A TOSSE

DOENÇAS RESPIRATÓRIAS INFECCIOSAS

BRONQUITE AGUDA

❑ Definição

Trata-se de uma doença causada por infecção e inflamação da mucosa brônquica. A bronquite aguda é causada por vírus respiratórios (p. ex., vírus influenza, vírus parainfluenza, rinovírus, RSV, adenovírus, coronavírus). Há poucas evidências que impliquem as bactérias como causa importante de bronquite aguda, embora bactérias patogênicas respiratórias atípicas (*Bordetella pertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*) sejam responsáveis por uma pequena proporção de casos.

❑ Quando suspeitar?

- Inicialmente, os pacientes apresentam sinais/sintomas de resfriado, mas evoluem para tosse, que persiste por mais de 5 dias. Pode ocorrer escarro purulento, porém este, isoladamente, não é uma indicação

confiável de infecção bacteriana e não deve ser usado como única indicação para tratamento com antibiótico. A tosse desaparece no decorrer de 2 a 3 semanas na maioria dos pacientes

- Alguns pacientes apresentam sibilos e broncospasmo
- Febre e sinais/sintomas sistêmicos são incomuns na bronquite aguda não complicada, e sua ocorrência pode sugerir pneumonia ou *influenza*.

❑ Diagnóstico

Deve-se descartar a possibilidade de coqueluche em pacientes com sinais e sintomas clínicos sugestivos. A bronquite aguda é uma infecção viral autolimitada na maioria dos pacientes e, portanto, não exige a realização de exames para seu manejo efetivo. Deve-se considerar a investigação diagnóstica de *influenza* durante a "estação da gripe" em pacientes com risco de *influenza* complicada.

- A solicitação de radiografias e exames laboratoriais pode ser aventada quando a apresentação clínica sugerir pneumonia (tosse, febre, produção de escarro e sinais/sintomas sistêmicos) ou bronquite crônica (tosse e produção de escarro na maioria dos dias, durante pelo menos 3 meses, em 2 anos consecutivos)
- Há poucas evidências de melhora da evolução com antibioticoterapia nos casos de infecção por *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae*; não se recomenda a realização de exame complementar específico para esses agentes.

Leitura sugerida

Wenzel RP, Fowler AA III. Acute bronchitis. *N Engl J Med*. 2006; *355*:2125–2130.

LARINGOTRAQUEÍTE (CRUPE)

❑ Definição

A laringotraqueíte consiste na inflamação das vias respiratórias superiores abaixo da glote, e o termo crupe tem sido empregado para descrever vários distúrbios das vias respiratórias superiores em crianças, como laringite, laringotraqueíte, laringotraqueobronquite, traqueíte bacteriana ou crupe espasmódico. Em geral, a laringotraqueíte é causada por infecção viral, sobretudo pelo vírus parainfluenza; todavia, em determinadas ocasiões, é causada por bactérias ou por uma reação alérgica. Costuma acometer crianças de 6 meses a 3 anos de idade, habitualmente no inverno e no início da primavera. A epiglotite pode resultar em obstrução aguda das vias respiratórias e deve ser considerada uma emergência clínica. É preciso assegurar a estabilidade das vias respiratórias antes da coleta de amostras para diagnóstico. As causas bacterianas de epiglotite são *Haemophilus influenzae* do tipo b, *S. pneumoniae* e estreptococos beta-hemolíticos. O quadro clínico da mononucleose infecciosa ou da difteria pode assemelhar-se ao da epiglotite. A tuberculose pode causar laringite crônica.

❑ Quando suspeitar?

- A característica essencial da laringotraqueíte em lactentes e crianças pequenas é a tosse ladrante. Em crianças de mais idade e em adultos, predomina a rouquidão. A laringotraqueíte costuma ser uma doença discreta e autolimitada, embora possa haver obstrução significativa das vias respiratórias superiores, angústia respiratória e, raramente, morte. Em geral, o quadro clínico começa com irritação nasal, congestão e coriza. Geralmente, os sinais/sintomas evoluem no decorrer de 12 a 48 h e envolvem febre, rouquidão, tosse ladrante e estridor. A angústia respiratória aumenta conforme a obstrução das vias respiratórias superiores torna-se mais acentuada. A evolução rápida ou o aparecimento de sinais de comprometimento das vias respiratórias inferiores sugerem uma doença mais grave
- Tipicamente, os sintomas persistem por 3 a 7 dias com normalização gradual
- É geralmente causada por vírus (80%). O vírus parainfluenza (tipos 1 a 3) constitui a etiologia mais comum.

❑ Diagnóstico e achados laboratoriais

Os exames laboratoriais têm utilidade limitada no diagnóstico, porém ajudam a orientar o manejo nos casos mais graves.

- Hemograma completo: a contagem de leucócitos pode ser baixa, normal ou elevada; é comum haver contagens de leucócitos superiores a 10.000/μℓ. A contagem diferencial revela predomínio de neutrófilos ou linfócitos. O achado de numerosos neutrófilos imaturos (bastões) sugere infecção bacteriana primária ou secundária
- Bioquímica: a laringotraqueíte não está associada a alterações específicas nos exames de sangue
- Microbiologia: não há necessidade de confirmação do diagnóstico etiológico, visto que a laringotraqueíte necessita apenas de tratamento sintomático. Pode ser necessária a identificação de uma etiologia viral específica para tomar decisões quanto ao isolamento de pacientes que exigem hospitalização, para o início da terapia antiviral ou para monitoramento epidemiológico
- Cultura: o diagnóstico de uma etiologia viral específica pode ser estabelecido por cultura específica de secreções da nasofaringe ou da faringe.

Leitura sugerida

Cherry JD. Croup (Laryngitis, laryngotracheitis, spasmodic croup, laryngotracheobronchitis, bacterial tracheitis, and laryngotracheobronchopneumonitis). In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ *et al*. (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009.

Rihkanen H, Rönkkö EB, Nieminen T *et al*. Respiratory viruses in laryngeal croup of young children. *J Pediatr*. 2008;*152*:661–665.

COQUELUCHE

❑ Definição

A coqueluche, uma síndrome caracterizada por tosse prolongada e intensa, costuma ser causada pela bactéria *B. pertussis*; todavia, a *B. parapertussis*, a *B. holmesii* e a *B. bronchiseptica* também podem causar uma síndrome de coqueluche. A infecção é altamente contagiosa, com potencial de disseminação epidêmica. A infecção é transmitida pela via respiratória direta por meio de exposição a gotículas liberadas pelo indivíduo infectado. Historicamente, a associação da coqueluche como causa significativa de morbidade e de mortalidade em lactentes e crianças está bem documentada. A implementação de vacinação de rotina levou a uma redução significativa na incidência de coqueluche. Entretanto, a partir de uma incidência mínima na década de 1970 (0,5 caso/100.000), a incidência de coqueluche tem aumentado (13,4 casos/100.000 em 2012), e surtos continuam ocorrendo nos EUA. Esse aumento da incidência deve-se, provavelmente, a vários fatores, como declínio da imunidade nas pessoas vacinadas, avanços no diagnóstico e maior notificação. A incidência da coqueluche ainda é mais alta em lactentes, seguidos por crianças de mais idade e adolescentes. A disseminação da infecção é limitada por vacinação, diagnóstico no momento oportuno e notificação aos agentes de Saúde Pública, terapia antimicrobiana, profilaxia e medidas para evitar a transmissão por pacientes infectados.

❑ Quando suspeitar/quando realizar exames?

- A questão mais importante no diagnóstico de coqueluche é seu reconhecimento clínico. Os casos típicos de coqueluche apresentam três fases:
  - Catarral (7 a 10 dias): coriza; tosse discreta; e febre baixa. A carga de *B. pertussis* apresenta-se mais alta na fase catarral
  - Paroxística (1 a 6 semanas): episódios intensos de tosse paroxística; sibilo inspiratório; cianose; vômito pós-tosse
  - Recuperação (2 a 4 semanas): diminuição da intensidade dos sintomas.

É mais provável que lactentes e pacientes não vacinados e indivíduos imunocomprometidos ou com condições clínicas subjacentes apresentem manifestações clínicas mais graves.

- Definição de caso clínico: o reconhecimento da síndrome de coqueluche é de importância fundamental para o diagnóstico. Define-se caso clínico como uma doença com tosse de, pelo menos, 2 semanas de duração (sem outra causa) que apresente, no mínimo, uma das seguintes características: paroxismos de tosse, “guincho” inspiratório (mais comum em lactentes) e vômito pós-tosse
- No contexto de uma epidemia de coqueluche, pode-se suspeitar de todo paciente com tosse prolongada, independentemente de outros sintomas.

❑ Achados diagnósticos e laboratoriais

Dispõe-se de vários métodos para a detecção da infecção por *B. pertussis*.

Exames reconhecidos pelo CDC para confirmação de coqueluche:

Cultura: deve-se efetuar uma cultura em todos os casos suspeitos de coqueluche. O isolamento de *B. pertussis* confirma o diagnóstico (especificidade: aproximadamente 100%); todavia, com frequência, as culturas são negativas (sensibilidade: 15 a 35%). As amostras de aspirado ou *swab* (sem algodão) de nasofaringe devem ser coletadas nas primeiras 2 semanas de doença. As amostras devem ser diretamente plaqueadas em meios de suporte, como Regan-Lowe ou Bordet-Gengou, ou inoculadas em meios de suporte, como meio de carvão-sangue de Regan-Lowe de meia concentração, para transporte imediato ao laboratório. As culturas negativas podem resultar de diversos fatores, como coleta da amostra > 2 semanas após o início da doença, coleta inadequada (p. ex., local, tipo de *swab*), transporte tardio ou inadequado, antibioticoterapia prévia e vacinação recente.

PCR: embora não exista nenhum teste aprovado pela FDA para *B. pertussis*, a reação da cadeia da polimerase é cada vez mais importante no diagnóstico. Recomenda-se o teste realizado por um laboratório de Saúde Pública. Os métodos de reação da cadeia da polimerase têm alta sensibilidade (93 a 95%) e especificidade (97 a 99%) quando realizados em pacientes apropriados. Esses exames só devem ser realizados em pacientes com diagnóstico clínico de coqueluche. A reação da cadeia da polimerase não deve ser usada para contatos assintomáticos ou outros pacientes assintomáticos. O aspirado ou o *swab* (Dacron®, seda artificial ou náilon) da nasofaringe devem ser obtidos no decorrer das primeiras 3 semanas após o início da doença. A antibioticoterapia pode levar à obtenção de um resultado de PCR falso-negativo.

Exames não reconhecidos pelos CDC para confirmação da coqueluche:

Anticorpo Fluorescente Direto (AFD): embora seja muito específica (> 95%), a sensibilidade do AFD, em comparação com a PCR, é baixa (10 a 50%). Para manejo clínico inicial, pode-se considerar o AFD se não houver disponibilidade de PCR no momento apropriado.

Sorologia: as provas sorológicas têm utilidade limitada para o diagnóstico ou o manejo de pacientes com suspeita de coqueluche. As respostas sorológicas em pacientes costumam ocorrer 2 ou mais semanas após o início da tosse (depois do momento em que a antibioticoterapia pode ser útil). As características de desempenho dos exames disponíveis no comércio não foram bem definidas para o diagnóstico de coqueluche, e os agentes de Saúde Pública não os aceitam para confirmação da coqueluche. Entretanto, um teste de ponto único foi validado pelo Massachusetts Public Health Laboratory e aceito pelos CDC para a confirmação da coqueluche. Esse ensaio não pode ser usado em crianças vacinadas com menos de 11 anos de idade nem em adultos vacinados nos 2 anos anteriores.

❑ Interpretação dos resultados dos exames

Confirmação:

- Clínica: qualquer doença com tosse; exames laboratoriais: isolamento de *B. pertussis* por cultura
- Clínica: preenche os Critérios de Definição de Caso Clínico do CDC; exames laboratoriais – reação da cadeia da polimerase positiva para *B. pertussis*
- Clínica: preenche os Critérios de Definição de Caso Clínico dos CDC e ligação epidemiológica a um caso confirmado por cultura ou PCR.

Provável:

- Clínica: preenche os Critérios de Definição de Caso Clínico dos CDC, porém sem confirmação por cultura ou PCR e sem ligação epidemiológica a um caso confirmado por exames laboratoriais. As provas

sorológicas ou os AFD positivos para *B. pertussis* sustentam, mas não confirmam o diagnóstico.

Leitura sugerida

Best Practices for Health Care Professionals on the Use of Polymerase Chain Reaction (PCR) for Diagnosing Pertussis. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2012. See: http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-pcr-bestpractices.html. Accessed July, 2013.

Faulkner A, Skoff T, Martin S *et al*. Chapter 10: *Pertussis. Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*, 5th ed. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2012. See: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html. Accessed July, 2013.

Loeffelholz MJ, Thompson CJ, Long KS *et al*. Comparison of PCR, culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol*. 1999; *37*:2872–2876.

Tilley PAG, Kanchana MV, Knight I *et al*. Detection of *Bordetella pertussis* in a clinical laboratory by culture, polymerase chain reaction, and direct fluorescent antibody staining; accuracy, and cost. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000; *37*:17–23.

She RC, Billetdeaux E, Phansalkar AR *et al*. Limited applicability of direct fluorescent-antibody testing for *Bordetella* sp. and *Legionella* sp. specimens for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2007; *45*:2212–2214.



DOENÇAS RESPIRATÓRIAS NÃO INFECCIOSAS

SARCOIDOSE

❑ Definição

- A sarcoidose é um distúrbio que acomete múltiplos órgãos, de etiologia desconhecida, e se caracteriza pela formação de granulomas, predominantemente nos pulmões e linfonodos intratorácicos. Pode acometer indivíduos de qualquer raça, sexo e idade, porém costuma afetar adultos de meia-idade
- Nos EUA, a incidência de sarcoidose varia de 5 a 40 casos por 10.000 indivíduos. A incidência ajustada para a idade em brancos é de 11 casos para cada 10.000 indivíduos. A incidência é maior em afrodescendentes (34/10.000), que parecem apresentar doença mais grave e crônica. Além disso, em afrodescendentes, os irmãos e pais de indivíduos com sarcoidose correm um risco 2,5 vezes maior de desenvolver a doença
- Em nível internacional, a incidência é de 20 casos por 10.000 na Suécia e 1,3 caso por 10.000 no Japão. Há baixa incidência na China, na África, na Índia e em outros países em desenvolvimento, podendo ser oculta ou diagnosticada incorretamente como tuberculose
- A incidência é máxima em indivíduos de 25 a 35 anos de idade, e observa-se um segundo pico em mulheres de 45 a 65 anos. A razão entre homens e mulheres é de, aproximadamente, 2:1. As taxas de morbidade e mortalidade e o comprometimento extrapulmonar são maiores em mulheres acometidas
- Vários estudos relataram uma associação entre fatores ambientais e o desenvolvimento de sarcoidose. Esses fatores são uso de fogão a lenha, pólen de árvores, exposição ao solo, partículas inorgânicas, inseticidas e ambientes mofados. Além disso, foram também observadas várias associações ocupacionais, como as relacionadas com militares embarcados, marinheiros, metalúrgicos, materiais de construção, bombeiros, maquinarias e materiais de jardinagem.

❑ Quando suspeitar?

- A apresentação clínica da sarcoidose é variável e depende de etnia, duração da doença, local e extensão do comprometimento de órgãos e atividade do processo granulomatoso
- Tipicamente, a sarcoidose manifesta-se como linfadenopatia hilar bilateral, infiltração pulmonar e lesões cutâneas e oculares
- A sarcoidose pode ser clinicamente classificada em:
  - ▼ *Sarcoidose assintomática*: detectada incidentalmente em radiografias de tórax. Entre os pacientes, 30

a 50% são assintomáticos por ocasião do diagnóstico

- *Sarcoidose com manifestações constitucionais inespecíficas*: observada mais frequentemente em afrodescendentes e indianos. Os sinais/sintomas inespecíficos consistem em febre (39 a 40°C), perda de peso (2 a 6 kg), fadiga e mal-estar
- *Sarcoidose com manifestações relacionadas com comprometimento de órgãos específicos*: a sarcoidose aguda tem início súbito, é observada com mais frequência em caucasianos e pode constituir parte da síndrome de Löfgren (adenopatia hilar bilateal, eritema nodoso e artrite maleolar) e sinais/sintomas constitucionais inespecíficos. Ocorrem sintomas relacionados com órgãos, frequentemente com infiltração pulmonar (tosse e dispneia)
  - *Sarcoidose pulmonar*: assintomática (30 a 60%); entretanto, a incidência de anormalidades é alta em radiografias de tórax (85 a 95%). A evolução clínica é muito heterogênea, e 2/3 dos pacientes apresentam remissões espontâneas, enquanto pode ser crônica e progressiva em cerca de 10 a 30% dos pacientes, causando destruição do pulmão e perda permanente da função pulmonar. Setenta e cinco por cento dos pacientes apresentam linfadenopatia bilateral.
  - *Extrapulmonar*: comum, porém quase sempre associada a comprometimento pulmonar. Pode acometer toda a extensão das vias respiratórias, causando doença obstrutiva das vias respiratórias e amplo espectro de disfunção das vias respiratórias. É mais comum em afrodescendentes do que em caucasianos; além disso, os olhos, a medula óssea, os linfonodos extrapulmonares e a pele são mais frequentemente acometidos.
  - *Doença cutânea*: as lesões cutâneas podem ser classificadas em específicas e inespecíficas, com base na existência ou não de inflamação granulomatosa no exame histopatológico. Eritema nodoso, lúpus pérnio e exantema violáceo da bochecha são comuns.
  - *Doença ocular*: a manifestação ocular mais comum consiste em uveíte anterior, que pode se manifestar com borramento visual, olhos vermelhos e dolorosos e fotofobia. A conjuntiva pode ser afetada em 6 a 40% dos casos. A neuropatia óptica é rara, porém pode causar perda rápida e permanente da visão ou da visão em cores.
  - *Doença hepática*: a sarcoidose hepática costuma ser assintomática, mas as manifestações comuns consistem em dor abdominal, prurido, febre, perda de peso e icterícia. Os estudos em biopsia revelam a existência de granulomas em 50 a 65% dos pacientes, enquanto as provas de função hepática são anormais em 35% dos pacientes.
  - *Doença cardíaca*: a sarcoidose evolui com insuficiência cardíaca, arritmias, morte cardíaca súbita e granulomatose, e 25% dos pacientes apresentam inflamação cardíaca.
  - *Doença renal*: é comum, embora o comprometimento clinicamente importante seja ocasional. O comprometimento glomerular é raro. Os pacientes permanecem, em sua maioria, assintomáticos, porém as complicações potenciais são nefrolitíase (1 a 14%), nefrocalcinose (observada em metade dos pacientes com insuficiência renal) e poliúria. A hipercalciúria e a hipercalcemia devido à absorção excessiva de cálcio dietético são mais frequentemente responsáveis pelo comprometimento renal, porém podem ocorrer nefrite intersticial granulomatosa, doença glomerular, uropatia obstrutiva e, raramente, doença renal terminal.

❑ Achados diagnósticos e laboratoriais

- O diagnóstico exige a realização de biopsia na maioria dos casos. Com frequência, obtém-se uma biopsia endobrônquica por meio de broncoscopia
- A avaliação laboratorial de rotina frequentemente é inespecífica, mas são possíveis anormalidades observadas a hipercalcemia, a hipercalciúria e os níveis elevados de fosfatase alcalina e de enzima conversora de angiotensina (ECA)
- *Teste de Kveim-Siltzbach*: especialmente elaborado para o diagnóstico de sarcoidose. Consiste na injeção intradérmica de uma preparação tecidual sarcoide, o que resulta em uma resposta granulomatosa localizada e específica (pápulas vermelhas firmes) em pacientes com sarcoidose. Esse teste não está bem padronizado

e raramente é utilizado

- *Provas de função pulmonar*: a espirometria e a determinação da capacidade de difusão do pulmão para o monóxido de carbono (DL_{CO}) são comumente realizadas
- *Provas sorológicas*: existem vários marcadores laboratoriais e biológicos, como ECA, lisozima, neopterina, receptor IL-2 solúvel e moléculas de adesão intercelulares solúveis (ICAM-1, IFN-8), ou, no líquido de lavado broncoalveolar (LBA), como alta contagem de linfócitos, ativação da expressão de marcadores nas células T, razão CD4/CD8, macrófagos, liberação de TNF-alfa, colágeno III, vitronectina, fibronectina e hialuronana. Nenhum dos marcadores anteriormente mencionados é clinicamente recomendado para avaliação de rotina, exceto o nível sérico de ECA
- O nível sérico de ECA apresenta-se elevado em 40% dos pacientes com doença clinicamente ativa. Tem valor limitado no diagnóstico, porém é útil no monitoramento da evolução da doença e no tratamento.

Leitura sugerida

Dastoori M *et al*. Sarcoidosis—a clinically oriented review. *J Oral Pathol Med*. 2013; *42*:281–289.

SÍNDROME DE TOSSE RELACIONADA COM AS VIAS RESPIRATÓRIAS SUPERIORES

❑ Definição

A síndrome de tosse das vias respiratórias superiores (STVRS) é o novo termo recomendado para substituir a síndrome de gotejamento pós-nasal, que se refere à tosse associada a distúrbios das vias respiratórias superiores. Isso porque não se sabe ao certo se o mecanismo da tosse consiste em gotejamento pós-nasal, irritação direta ou inflamação dos receptores da tosse nas vias respiratórias superiores. O gotejamento pós-nasal é a drenagem de secreções do nariz ou dos seios paranasais para a faringe. A STVRS, que é secundária a vários tipos de distúrbios dos seios da face, constitui a causa mais comum de tosse crônica. Abrange uma série de doenças: rinite alérgica, rinite não alérgica perene, rinite não alérgica com eosinofilia (RNAE), sinusite bacteriana, sinusite fúngica alérgica, rinite em consequência de anormalidades anatômicas, rinite por irritantes físicos ou químicos e rinite ocupacional.

❑ Quando suspeitar?

Clinicamente, o diagnóstico depende do relato do paciente que se queixa de sensação de gotejamento na garganta, secreção nasal ou pigarro frequente. Secreções mucoides ou mucopurulentas ou mucosa com aspecto de pedras de calçamento durante o exame da nasofaringe ou orofaringe também sugerem STVRS. Trata-se da causa mais comum do distúrbio crônico.

❑ Achados diagnósticos

- Em pacientes com tosse crônica, o diagnóstico de tosse induzida por STVRS deve ser estabelecido por uma combinação de critérios, como sintomas, achados ao exame físico, achados radiológicos, teste para alergênios específicos (para comprovar hipogamaglobulinemia adquirida) e, por fim, resposta ao tratamento específico. Como a STVRS é uma síndrome, não há achados patognomônicos
- Institui-se tratamento específico quando a causa da tosse crônica for evidente; deve-se considerar a terapia empírica para os pacientes com tosse de etiologia desconhecida.

Leitura sugerida

Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; *129*(1 Suppl): 63S–71S.



DISPNEIA

❑ Definição

Termo empregado para descrever a experiência subjetiva de desconforto respiratório, que compreende sensações qualitativamente distintas que variam na intensidade (diretrizes da American Thoracic Society, 2012). A experiência

decorre da interação de vários fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais e pode induzir respostas fisiológicas e comportamentais secundárias. Trata-se de um sintoma comum que acomete milhões de pacientes com doença pulmonar.

- A maioria dos pacientes com dispneia crônica de etiologia obscura apresenta um de quatro diagnósticos: asma, DPOC, doença pulmonar intersticial ou disfunção miocárdica. A dispneia leve é comum. A dispneia constitui a principal queixa dos pacientes que procuram o serviço de emergência. As causas de dispneia potencialmente fatais estão, em sua maioria, classificadas a seguir
- Causas potencialmente fatais relacionadas com as vias respiratórias superiores: objetos estranhos na traqueia, angioedema, anafilaxia, infecções da faringe e traumatismo do pescoço e das vias respiratórias
- Causas pulmonares potencialmente fatais: embolia pulmonar, DPOC, asma, pneumotórax, infecções pulmonares, SARA, lesão pulmonar direta e hemorragia pulmonar
- Causas cardíacas potencialmente fatais: síndrome coronariana aguda (SCA), edema pulmonar fulminante, insuficiência cardíaca de alto débito, miocardiopatia, arritmia cardíaca, disfunção valvar e tamponamento cardíaco
- Causas neurológicas potencialmente fatais: acidente vascular encefálico e doença neuromuscular
- Causas tóxicas e metabólicas potencialmente fatais: envenenamento, intoxicação por salicilato, envenenamento por monóxido de carbono, cetoacidose diabética (CAD), sepse, anemia e síndrome torácica aguda
- Outras causas são câncer de pulmão, derrame pleural, ascite, gravidez, hiperventilação, ansiedade e obesidade maciça
- A associação de todos os elementos da anamnese e achados ao exame físico é útil para diagnosticar a etiologia da dispneia tanto aguda quanto crônica
- A prova de esforço cardiopulmonar avançada é a maneira mais acurada de estabelecer o diagnóstico de dispneia. Muitos exames complementares padrões para dispneia, como exame cardiopulmonar não invasivo, ECG, TC e provas de função pulmonar, fornecem resultados inconclusivos ou levam a um diagnóstico incorreto
- Existem relativamente poucos exames de sangue cuja realização é necessária na avaliação inicial de um paciente com dispneia. O nível de hemoglobina e o hematócrito para descartar a possibilidade de anemia e a gasometria arterial podem ser valiosos no manejo da doença cardiopulmonar subjacente grave. O dímero D é um componente na avaliação de pacientes com suspeita de embolia pulmonar (EP). Para pacientes com dispneia aguda, sobretudo no pronto-socorro, a determinação do peptídio natriurético B (BNP) ou da porção N terminal do BNP (NT-pro BNP) pode ser útil para a avaliação da insuficiência cardíaca como causa de dispneia.

DOENÇAS PULMONARES ASSOCIADA S A DISPNEIA

SÍNDROMES RESPIRATÓRIAS INFECCIOSAS ASSOCIADAS A DISPNEIA
SÍNDROMES DAS VIAS RESPIRATÓRIAS INFERIORES

BRONQUIOLITE

❑ **Definição**

A bronquiolite é uma doença inflamatória das pequenas vias respiratórias, que pode ser causada por diversas condições infecciosas ou não infecciosas. A bronquiolite infecciosa costuma ser causada por patógenos virais e é, basicamente, uma doença de lactentes e crianças pequenas. O *vírus sincicial respiratório* (RSV) constitui a principal causa de bronquiolite (aproximadamente 75%), sobretudo de bronquiolite grave, que exige atenção médica ou internação. O rinovírus e outros patógenos virais respiratórios podem causar bronquiolite, como vírus parainfluenza (tipo 3), metapneumovírus humano, vírus influenza e adenovírus. Pode-se considerar o uso de terapia com anticorpos monoclonais ou agentes antivirais em lactentes com infecção grave por RSV.

❑ Quando suspeitar?

- A bronquiolite costuma ocorrer no outono e no inverno, durante a época de circulação máxima dos vírus respiratórios sazonais. A incidência máxima é observada em crianças de 2 a 6 meses de idade. Crianças com doença cardíaca ou pulmonar, imunodeficiência ou histórico de parto prematuro correm maior risco de doença grave
- Podem surgir achados inespecíficos de infecção respiratória viral, como rinite. A principal manifestação clínica consiste na retenção de ar em consequência de obstrução expiratória. Os sibilos são comuns
- Os lactentes apresentam aumento da frequência respiratória e dificuldade respiratória evidente, caracterizada por batimento das asas do nariz. Os lactentes gravemente acometidos podem apresentar cianose. A febre não é uma manifestação proeminente.

❑ Achados diagnósticos e laboratoriais

Não há necessidade de exames complementares para o manejo da maioria dos lactentes com sinais e sintomas clínicos de bronquiolite. Os exames devem ser reservados para pacientes cujos resultados provavelmente irão afetar as decisões de manejo, como decisão sobre a necessidade de antibioticoterapia.

Radiografia de tórax: pode ser indicada para descartar a possibilidade de pneumonia.

Principais exames laboratoriais: a gasometria arterial pode ser monitorada em lactentes com doença grave. Os principais exames laboratoriais costumam ser normais, embora seja necessário monitorar cuidadosamente o estado hídrico, devido ao risco de desidratação em consequência da taquipneia.

Testes moleculares: os ensaios comercialmente disponíveis, como os testes para painel de vírus respiratórios, são recomendados para o estabelecimento de um diagnóstico específico. Esses ensaios exibem melhor sensibilidade e especificidade, em comparação com a cultura viral ou os testes com antígenos; além disso, possibilitam a detecção de maior variedade de vírus.

Detecção de antígenos: a detecção de antígeno específico em secreções nasofaríngeas está disponível para diversos vírus importantes, como vírus influenza A e B, RSV e metapneumovírus humano. Os ensaios com base na coloração com AFD mostram-se úteis para avaliar a qualidade das amostras e demonstraram maior sensibilidade em comparação com os ensaios de IFA. Devido ao rápido tempo total e razoável especificidade, os ensaios de detecção de antígenos podem ser úteis para o estabelecimento do diagnóstico. A infecção não pode ser descartada por ensaios de antígenos, em virtude de sua sensibilidade limitada e escopo limitado de vírus testados.

Cultura: a maioria dos vírus importantes pode ser isolada por cultura viral, porém o tempo total é longo. Assim, a cultura viral não costuma ser útil para uma conduta clínica aguda.

INFECÇÃO POR LEGIONELLA (DOENÇA DOS LEGIONÁRIOS)

❑ Definição

As espécies de *Legionella* foram registradas como causa relativamente comum de pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia hospitalar. A infecção costuma ser causada pela *Legionella pneumophilla*, um bacilo gram-negativo aeróbico exigente; todavia, várias outras espécies também podem causar a doença. As infecções respiratórias constituem a principal manifestação da legionelose.

❑ Quando suspeitar?

Os sinais e sintomas pulmonares da pneumonia por *Legionella* são bastante inespecíficos e caracterizam-se por angústia respiratória progressiva (dispneia, tosse e produção mínima de escarro). A existência de manifestações extrarrespiratórias podem aumentar a probabilidade de legionelose. As manifestações GI, como diarreia, náuseas, vômitos, disfunção hepática e dor abdominal, ocorrem com frequência e podem ser proeminentes. Os pacientes frequentemente desenvolvem confusão ou outros achados neurológicos. A hiponatremia ocorre com frequência na legionelose e em outros tipos de pneumonia.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico específico baseia-se, de modo mais confiável, no isolamento do microrganismo em cultura e na pesquisa de antígeno.

Cultura: o isolamento demanda o uso de meios especiais, habitualmente uma combinação de ágar de extrato de levedura e carvão tamponado seletivo e não seletivo. Com o uso de amostras de líquido pleural, biopsia pulmonar ou aspirado transtraqueal ou brônquico, os microrganismos podem necessitar de um período de incubação de 3 a 7 dias para o seu isolamento.

Detecção direta de antígeno e sorologia: o teste de detecção de antígenos urinários constitui um importante método para o diagnóstico da doença dos legionários causada por *L. pneumophila* do sorogrupo 1 (aproximadamente 90% das infecções respiratórias por *Legionella* contraídas na comunidade e cerca de 60% das infecções hospitalares). A especificidade do teste de antígeno urinário é de, aproximadamente, 99%. O antígeno pode ser detectado na urina durante vários dias após o início da terapia antimicrobiana. A sensibilidade do teste de antígeno urinário depende da probabilidade de infecção por *L. pneumophila* do sorogrupo 1 e da gravidade da infecção. Cerca de 90% dos pacientes com legionelose grave, que necessitam de hospitalização, devem apresentar um teste positivo, enquanto apenas cerca de 50% dos pacientes ambulatoriais com legionelose mais discreta terão um teste de antígeno urinário positivo. A especificidade desse exame é de, aproximadamente, 99%.

O teste sorológico é um auxiliar útil dos exames complementares, porém tem valor limitado no manejo agudo do paciente, devido ao tempo necessário para a obtenção de resultados definitivos. O teste de AFD no soro é recomendado e possibilita a detecção de subclasses de imunoglobulinas. Recomenda-se a pesquisa de anticorpo total, bem como de IgM e IgG específicas. A resposta sorológica pode não ser detectável durante semanas a meses após a infecção aguda. Apenas 50% dos pacientes infectados apresentam soroconversão em 2 semanas. Desse modo, são recomendadas amostras de soro pareadas da fase aguda e múltiplas amostras da fase convalescente (2, 4, 6, 8 e 12 semanas). O diagnóstico é confirmado pela detecção de IgM específica e por um aumento de quatro vezes ou mais do título entre as amostras da fase aguda e da fase convalescente. A especificidade depende da preparação antigênica utilizada no ensaio. Os testes que utilizam *L. pneumophila* do sorogrupo 1 demonstram especificidade máxima (cerca de 99%), enquanto a especificidade dos ensaios que usam preparações de antígenos polivalentes é um pouco menor (90 a 95%).

Detecção direta: a coloração do escarro pelo método de Gram é pouco usada para detecção, visto que os microrganismos de coloração fraca são frequentemente mascarados pelo fundo proteináceo. As amostras dos pacientes exibem contagem pequena a moderada de PMN. As colorações mais intensas de *Legionella*, como a impregnação por prata ou Gimenez, também demonstram pouca sensibilidade global para a detecção de legionelose. A coloração por AFD é muito específica, mas exibe sensibilidade variável (25 a 75%). Assim, um resultado negativo no teste de AFD não pode descartar a possibilidade de legionelose nem substitui a cultura.

Testes moleculares: foram descritos ensaios com base na PCR, porém não se dispõe de testes aprovados pela FDA. Os ensaios moleculares não demonstraram ser superiores à cultura para o diagnóstico de infecção por *Legionella*.

Os ensaios publicados mostram sensibilidade moderada a alta, dependendo do tipo de amostra examinada, e alta especificidade. Uma vantagem da maioria dos testes moleculares para diagnóstico, em comparação com o ensaio de antígeno urinário, é sua capacidade de detectar todas as espécies de *Legionella*, em vez de se limitar à *L. pneumophila* do sorogrupo 1.

Principais achados laboratoriais: a contagem de leucócitos está elevada (10.000 a 20.000/μℓ)em 75% dos casos (leucopenia é sinal de prognóstico sombrio); a trombocitopenia é comum. Há hipofosfatemia; hiponatremia; hipoalbuminemia (< 2,5 g/dℓ); proteinúria (aproximadamente 50% dos pacientes); hematúria microscópica; e provas de função hepática (PFH) anormais (aumento discreto a moderado dos níveis séricos de AST, ALP, LDH ou bilirrubina em cerca de 50% dos pacientes).

Leitura sugerida

Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev.* 2002; *15*:506–526.

Newton HJ, Ang DKY, van Driel IR *et al*. Molecular pathogenesis of infections caused by *Legionella pneumophila*. *Clin*

Microbiol Rev. 2010; *23*:274–298.

PNEUMONIA BACTERIANA

❑ Definição

A pneumonia descreve a infecção do parênquima pulmonar. As bactérias têm acesso mais comumente pelas vias respiratórias inferiores diretamente, por inalação ou aspiração, ou por disseminação hematogênica a partir de um local distal de infecção. *Streptococcus pneumoniae* é a causa mais comum de pneumonia bacteriana grave contraída na comunidade. Os vírus são implicados em cerca de 30% dos casos de pneumonia contraída na comunidade. Outros patógenos, como *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *Legionella* e *C. pneumoniae*, também são importantes. *Staphylococcus aureus* e os bacilos gram-negativos costumam estar implicados na pneumonia hospitalar.

❑ Quando suspeitar?

- Numerosas condições predispõem à pneumonia bacteriana, como condições clínicas subjacentes (p. ex., alcoolismo, diminuição do nível de consciência, desnutrição, imunocomprometimento, uremia), exposição a substâncias tóxicas (p. ex., inalantes, fumaça de tabaco, poluentes ambientais), defeitos estruturais ou funcionais dos mecanismos normais de defesa pulmonar (p. ex., DPOC, fibrose cística, bronquiectasia, disfunção celular) e idade superior a 65 anos
- São manifestações comuns dispneia, dor torácica pleurítica, tosse e produção de escarro tipicamente purulento. Os sinais sistêmicos são febre e mal-estar; uma minoria significativa de pacientes queixa-se de calafrios
- O exame físico pode revelar anormalidades difusas ou localizadas, como estertores, roncos e diminuição do murmúrio vesicular.

❑ Diagnóstico e achados laboratoriais

- Geralmente, a pneumonia é diagnosticada com base nos sinais e sintomas clínicos e na radiografia de tórax
- Os exames complementares dependem da gravidade da doença e dos fatores de risco específicos. Os pacientes ambulatoriais saudáveis podem ser tratados sem exames laboratoriais adicionais. Nos pacientes com infecção significativa ou risco de complicações de infecção do sistema respiratório, recomenda-se a realização de hemograma completo, hemocultura, coloração do escarro pelo método de Gram e cultura. A TC de alta resolução pode ser solicitada para pacientes com radiografia de tórax negativa
- O diagnóstico de tuberculose deve ser considerado e excluído, quando apropriado. Pode-se considerar o uso de técnicas especiais de cultura (p. ex., cultura de *Legionella*) ou teste de antígeno na urina (p. ex., *Legionella, S. pneumoniae*). Outros patógenos respiratórios podem ser considerados, com base no risco epidemiológico e na apresentação clínica
- As amostras de escarro devem ser coletadas antes de se iniciar o tratamento antibiótico. Os pacientes devem ser orientados sobre como produzir uma amostra de escarro "profunda" e não misturar a saliva com a amostra. Jejum durante algumas horas e enxágue da boca antes da coleta da amostra melhoram a qualidade das amostras de escarro expectorado
- O valor da cultura de amostras das vias respiratórias inferiores é limitado pela qualidade da amostra, e os resultados precisam ser cuidadosamente interpretados. Os critérios para aceitação do escarro, com base na existência de PMN e bactérias e na ausência de células epiteliais escamosas, devem ser estabelecidos para as culturas bacterianas de rotina, a fim de evitar a inoculação de amostras contaminadas. A cultura quantitativa de amostras de LBA pode melhorar o diagnóstico em pacientes incapazes de fornecer uma amostra de escarro expectorado de boa qualidade, ou quando há suspeita de patógenos incomuns
- As culturas esclarecedoras devem apresentar crescimento moderado a maciço de um patógeno bacteriano como crescimento predominante. Culturas que apresentam crescimento de duas ou mais espécies em quantidades comparáveis têm mais probabilidade de serem contaminadas e têm valor limitado para o

manejo dos pacientes. Só é possível identificar um patógeno específico por cultura em cerca de 50% dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, que exige hospitalização. A hemocultura é positiva em, aproximadamente, 20% desses pacientes; o antígeno pneumocócico urinário é positivo em cerca de 50%

- A reação da cadeia da polimerase pode revelar maior sensibilidade, mas não foi demonstrado qualquer impacto sobre o manejo do paciente
- *Principais exames laboratoriais*: leucocitose (> 15.000/μℓ com desvio para a esquerda) é típica de pneumonia bacteriana aguda. A leucopenia está associada a um prognóstico sombrio. Devem ser obtidas determinações seriadas de gasometria arterial, eletrólitos e outros analitos para monitorar as condições respiratórias e metabólicas de pacientes com infecção grave. Devem-se avaliar as anormalidades típicas de distúrbios clínicos subjacentes ou a gravidade da doença.

Leitura sugerida

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A *et al*. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007; *44*:S27–S72.

Reimer LG, Carroll KC. Role of the microbiology laboratory in the diagnosis of lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis.* 1998; *26*:742–748.

van der Eerden MM, Vlaspolder F, de Graaff CS *et al*. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; *24*:241–249.

PNEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS (PCP)

❑ Definição

A infecção por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*) é quase exclusivamente restrita à doença pulmonar em pacientes imunocomprometidos. Sua atuação como patógeno oportunista foi descrita após a Segunda Guerra Mundial em crianças desnutridas acometidas de pneumonia atípica e, subsequentemente, como causa rara de pneumonia em pacientes com neoplasias malignas hematológicas. A incidência da PCP aumentou acentuadamente na década de 1980, em associação a infecção pelo HIV. Embora a incidência da pneumonite por *P. jirovecii* tenha diminuído nesses últimos anos, graças à terapia antirretroviral altamente ativa e à profilaxia em pacientes suscetíveis, a PCP ainda é uma importante causa de doença pulmonar em pacientes imunocomprometidos. A PCP é uma infecção oportunista em portadores do HIV e uma doença que determina a AIDS nesses pacientes. A incidência de PCP caiu acentuadamente em pacientes que aderem ao tratamento antirretroviral altamente ativo.

❑ Quando suspeitar?

Radiologia: a maioria dos pacientes com pneumonite por *Pneumocystis* apresenta infiltrados intersticiais difusos e bilaterais na radiografia de tórax. Alguns pacientes com PCP não apresentam anormalidades na radiografia de tórax. Nesses pacientes, a TC de alta resolução tem alta sensibilidade para detectar as anormalidades características em vidro moído da PCP.

Pacientes infectados pelo HIV: o início da PCP é, em geral, lentamente progressivo, com febre, dispneia, taquipneia e tosse improdutiva. É comum a ocorrência de fadiga, perda de peso e outros sinais/sintomas. As radiografias de tórax mais frequentemente mostram uma anormalidade bilateral difusa, que costuma consistir em infiltrados intersticiais; podem ser observados outros padrões. A cintigrafia com gálio revela captação difusa intensa. O risco de PCP está inversamente relacionado com as contagens de linfócitos CD4; pacientes com infecção pelo HIV correm maior risco quando a contagem de linfócitos CD4 cai abaixo de 200/céls./mm^3.

Pacientes não infectados pelo HIV: tipicamente, esses pacientes apresentam início agudo de insuficiência respiratória, febre e tosse improdutiva. O uso de glicocorticoides e a existência de defeitos na imunidade celular constituem os fatores predisponentes mais comuns para a infecção. As condições associadas a maior risco de PCP

em pacientes sem infecção pelo HIV são:

- Terapia com agentes imunossupressores
- Neoplasia maligna (habitualmente hematológica)
- Transplante de órgãos (hematopoético ou de órgãos sólidos)
- Imunodeficiência primária
- Doenças reumatológicas ou inflamatórias.

O risco de PCP é reduzido em pacientes que recebem terapia profilática efetiva.

❑ Exames complementares

O diagnóstico definitivo de *P. jirovecii* depende da demonstração dos microrganismos em amostras respiratórias obtidas de pacientes com risco de PCP que apresentam sinais, sintomas e achados radiográficos típicos.

Amostras: é de fundamental importância obter amostras do conteúdo alveolar ou do tecido pulmonar para um diagnóstico específico de PCP. As amostras de escarro induzido (EI) são relativamente não invasivas e sensíveis (50 a 90%). A sensibilidade do lavado broncoalveolar (LBA) para o diagnóstico de PCP aproxima-se de 100%. A sensibilidade da biopsia pulmonar é muito alta, porém esta raramente é necessária para o estabelecimento do diagnóstico. Pode-se obter uma amostra de biopsia pulmonar para o diagnóstico de outras infecções (p. ex., fúngicas) ou doenças (p. ex., linfoma) que estejam incluídas no diagnóstico diferencial. Os microrganismos raramente são detectados em amostras rotineiras de escarro expectorado ou lavado brônquico. A sensibilidade da detecção pode estar reduzida em pacientes não infectados pelo HIV ou naqueles que recebem profilaxia antifúngica.

Detecção direta: o diagnóstico definitivo é obtido pela demonstração microscópica do microrganismo em secreções respiratórias ou no tecido pulmonar. Diversos corantes podem ser usados para demonstrar as formas císticas (como calcoflúor branco, prata de Gomori e azul de toluidina) ou tróficas (como o Wright-Giemsa ou o Papanicolaou) do *Pneumocystis*. Dispõe-se, no comércio, de um anticorpo monoclonal conjugado com fluoresceína que possibilita uma detecção sensível de ambas as formas cística e trófica.

Amplificação de ácido nucleico: já foram desenvolvidos métodos para o diagnóstico de PCP, porém nenhum deles foi aprovado pela FDA. A sensibilidade aumentada da reação da cadeia da polimerase pode possibilitar a detecção sensível utilizando amostras obtidas por técnicas não invasivas, como a saliva. Todavia, os maiores custo e tempo total para a realização da reação da cadeia da polimerase e o pequeno aumento (se houver) de sensibilidade, em comparação com a detecção visual, tendem a limitar a ampla implementação da reação da cadeia da polimerase para o diagnóstico da PCP. Além disso, já foram relatados resultados falso-positivos com a reação da cadeia da polimerase.

Cultura: não existem técnicas efetivas de cultura *in vitro*.

Ensaio da beta-D-glucana sérica: pode ser usado como teste sensível para rastreamento da PCP em pacientes infectados pelo HIV. O desempenho do ensaio depende da definição usada para um resultado positivo, bem como da população estudada, porém foi demonstrada uma sensibilidade superior a 90% para a detecção de PCP. A especificidade é limitada pela reatividade em infecções causadas por outros fungos.

Sorologia: os testes sorológicos não são úteis no diagnóstico de PCP.

Principais exames laboratoriais: a elevação dos níveis séricos de LDH é típica; o grau de elevação da LDH e o seu aumento a despeito do tratamento constituem sinais de prognóstico sombrio.

Leitura sugerida

Azoulay E, Bergeron A, Chevret S *et al*. Polymerase chain reaction for diagnosing pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest.* 2009; *135*:655–661.

Fischer S, Gill VJ, Kovacs J *et al*. The use of oral washes to diagnose *Pneumocystis carinii* pneumonia: a blinded prospective study using a polymerase chain reaction-based detection system. *J Infect Dis.* 2001; *184*:1485–1488.

Sax PE, Komarow L, Finkelman MA *et al*. Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2011; *53*:197–202.

Stringer JR. *Pneumocystis carinii*: what is it, exactly? *Clin Microbiol Rev.* 1996;*9*:489–498.

Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*. 2004; *350*:2487–2498.

PNEUMONIA VIRAL

❑ Definição

A pneumonia viral caracteriza-se por troca gasosa alveolar anormal e inflamação do tecido pulmonar. Pode ser causada por vários patógenos virais respiratórios. Com frequência, a pneumonia é precedida por manifestações inespecíficas de IVRS. A etiologia depende um tanto da idade e da imunocompetência do paciente. Em crianças, a pneumonia viral é mais importante em pacientes com menos de 5 anos de idade. A pneumonia viral pura clinicamente significativa é incomum em crianças de mais idade e adultos imunocompetentes. Os vírus parainfluenza, o RSV e os metapneumovírus humanos são causas relativamente mais comuns de pneumonia viral em crianças e em lactentes, em comparação com crianças maiores e adultos. Nas crianças de mais idade e nos adultos, os vírus influenza, sobretudo do tipo A, são responsáveis pela maioria dos casos de pneumonia. O CMV é a causa mais comum e clinicamente significativa de pneumonia viral em pacientes imunocomprometidos.

❑ Etiologia e diagnóstico

- A identificação específica pode ser necessária para o manejo ideal de pacientes gravemente enfermos. Como a apresentação clínica e laboratorial da pneumonia viral é inespecífica, outras etiologias, como bactérias, *Mycoplasma* e *P. jirovecii*, precisam ser consideradas e excluídas por meio de exames laboratoriais apropriados e outras avaliações
- As causas comuns são vírus influenza (adultos), vírus parainfluenza (crianças), RSV (pacientes imunocomprometidos), metapneumovírus humano (crianças), adenovírus, coronavírus, CMV (principalmente em pacientes imunocomprometidos e crianças), HSV, vírus do sarampo e VZV.

❑ Quando suspeitar?

- As manifestações clínicas são variáveis e dependem da idade do paciente, da imunocompetência, de condições clínicas subjacentes e do patógeno viral específico. Os pacientes apresentam, em sua maioria, doença autolimitada e discreta; todavia, a pneumonia viral pode manifestar-se clinicamente como doença potencialmente fatal, sobretudo em pacientes de alto risco. No hospedeiro imunocompetente, a doença costuma ser autolimitada e discreta, com resolução dos sinais/sintomas no decorrer de 7 a 10 dias
- A atividade dos vírus que circulam na comunidade deve ser considerada na avaliação inicial do paciente
- Os achados iniciais na pneumonia viral consistem em doença aguda com febre e sinais de hipoxemia. A tosse costuma ser improdutiva, com escarro mucoide escasso. Tipicamente, o exame revela taquipneia, estertores e sibilos. Pode haver sinais de infecção viral em outros tecidos do sistema respiratório, como conjuntivite e rinossinusite aguda. As condições clínicas subjacentes podem ser exacerbadas pela pneumonia viral; a gravidade da pneumonia viral costuma ser maior em pacientes com doença subjacente
- Tipicamente, os exames de imagem revelam infiltrados intersticiais bilaterais e difusos, embora o espectro de anormalidades seja amplo e inespecífico
- A superinfecção bacteriana está bem descrita e representa uma complicação significativa da pneumonia viral. Pode-se suspeitar de superinfecção bacteriana em pacientes cuja pneumonia inicial regride, mas que apresentam febre, tosse e dispneia dentro de 1 a 2 semanas. Os patógenos bacterianos associados à superinfecção da pneumonia viral são *S. pneumoniae, H. influenzae* e *S. aureus*.

❑ Diagnóstico e achados laboratoriais

A maioria dos pacientes com pneumonia viral tem doença autolimitada e relativamente benigna. Em geral, o diagnóstico específico não é necessário, exceto na presença de doença grave ou de complicação da infecção.

Cultura: a maioria dos vírus importantes pode ser isolada por cultura específica, porém o tempo total necessário é longo. Desse modo, a cultura viral não costuma ser útil para determinar a conduta clínica imediata.

Detecção direta de antígeno: dispõe-se, no comércio, de *kits* de detecção de antígeno para uma variedade de

vírus importantes, como os vírus influenza A e B, RSV e metapneumovírus humano. Embora a especificidade desses ensaios costume ser alta, sua sensibilidade pode ser inferior a 80%. Podem ser usados para confirmar qualquer infecção viral específica, mas são incapazes de excluí-la. O uso de coloração com AFD específica mostra-se útil na avaliação da qualidade da amostra e demonstrou ter maior sensibilidade.

Testes moleculares: dispõe-se de ensaios aprovados pela FDA para patógenos virais respiratórios. Esses ensaios exibem alta sensibilidade e especificidade, identificam uma ampla variedade de vírus detectáveis e apresentam um tempo de realização curto, mas são de maior custo em comparação com a cultura e o teste de antígeno.

Sorologia: o teste sorológico não é útil para definir a conduta imediata dos pacientes.

Principais exames laboratoriais: a gasometria arterial, o hemograma completo e outros exames devem ser monitorados em pacientes com pneumonia viral grave ou complicada. Em geral, os principais exames laboratoriais são normais. Em pacientes com angústia respiratória grave, o monitoramento cuidadoso da gasometria arterial é de importância fundamental para o tratamento. É preciso monitorar cuidadosamente o estado hídrico, em virtude do risco de desidratação em consequência da febre e da taquipneia.

Leitura sugerida

Treanor JJ. Chapter 2 Respiratory infections. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds). *Clinical Virology*, 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2009.

TUBERCULOSE

Deve-se suspeitar do diagnóstico de tuberculose com base na apresentação clínica, provas de triagem (p. ex., IGRA) e exames de imagem. O diagnóstico é confirmado pelo esfregaço para pesquisa de bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR) e cultura e outros achados laboratoriais. Ver o Capítulo 13, Doenças Infecciosas, para uma discussão mais detalhada das micobactérias e doenças micobacterianas.

❑ Definição

Tuberculose é a doença causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) ou, raramente, por espécies correlatas de micobactérias. A tuberculose costuma ser transmitida pela inalação de gotículas respiratórias. A transmissão não é eficiente e, tipicamente, exige exposição prolongada em múltiplas ocasiões. Outros órgãos podem ser infectados por disseminação linfoematogênica.

❑ Quando suspeitar?

Os sinais e sintomas típicos de tuberculose dependem da idade e do estado de imunocompetência do paciente.

- A doença mais agressiva é comum em crianças pequenas (< 5 anos de idade), com risco de infecção extrapulmonar. A radiografia de tórax revela linfadenopatia hilar e mediastinal proeminente; a pneumonite dos campos pulmonares médio e inferior pode ser mínima
- No indivíduo idoso, a tuberculose também é mais agressiva e pode representar uma nova infecção, com pneumonite do campo pulmonar médio e adenopatia hilar, ou devido à reativação de infecção latente, com doença cavitária apical típica
- Nos adolescentes e adultos, a infecção primária pode não ser clinicamente evidente. Anormalidades apicais podem ser observadas de modo coincidente durante a infecção latente ou por ocasião da reativação da doença
- Pacientes cuja infecção primária é controlada pela sua resposta imunológica entram em uma fase latente assintomática da infecção. Todavia, os microrganismos continuam se multiplicando lentamente nos tecidos infectados, o que resulta em risco contínuo de doença por reativação
- As manifestações comuns de doença ativa são sinais/sintomas constitucionais inespecíficos, como febre, anorexia, perda de peso e sudorese noturna, além de sinais/sintomas específicos relacionados com as vias respiratórias ou outros sistemas orgânicos infectados, como tosse produtiva, hemoptise ou dor torácica pleurítica.

Os fatores associados a risco aumentado de aquisição e transmissão da tuberculose são residência ou emigração de uma região com alta prevalência de tuberculose, pobreza e pessoas desabrigadas, condições de vida aglomeradas, AIDS e abuso de drogas intravenosas. Habitualmente, os pacientes deixam de ser infectantes 2 semanas após o início do tratamento efetivo. São recomendados esfregaços para pesquisa de BAAR negativos (três amostras), obtidas com intervalo de pelo menos 8 h, para retirar os pacientes do isolamento respiratório.

❑ Achados laboratoriais

Testes de rastreamento para tuberculose: o rastreamento para tuberculose é recomendado para pacientes com alto risco de tuberculose, com base nos sinais e sintomas clínicos ou em fatores epidemiológicos.

Intradermorreação de Mantoux ou prova da tuberculina: a prova da tuberculina consiste na injeção intradérmica de uma solução padronizada de um precipitado proteico purificado de Mtb. Observa-se o aparecimento de endurecimento (sem eritema) no local de injeção depois de 48 a 72 h. Utiliza-se um ponto de corte de 5 mm para indivíduos imunocomprometidos e aqueles com exposição recente a pacientes com tuberculose ativa. Utiliza-se um ponto de corte de 10 mm para indivíduos de outros grupos de risco. A vacinação com BCG é uma causa improvável de intradermorreação de Mantoux falso-positiva, a não ser que a vacina tenha sido administrada há muitos anos. Pode-se observar também resultado falso-positivo da intradermorreação de Mantoux em pacientes com infecções causadas por espécies de micobactérias diferentes do *Mycobacterium tuberculosis* (NTM). Reações falso-negativas na intradermorreação de Mantoux podem ocorrer em pacientes infectados pelo HIV com imunossupressão avançada; o teste pode ser repetido após recuperação imune associada a terapia antirretroviral efetiva.

Ensaios de liberação de interferona-gama (IGRA): esses ensaios medem a quantidade de interferona-gama liberada pelos linfócitos do sangue periférico do paciente incubados com antígenos de Mtb purificados. Esses ensaios têm sensibilidade e especificidade comparáveis às da intradermorreação de Mantoux. Uma vantagem dos IGRA é que os pacientes não precisam retornar para a interpretação do teste; a vacinação com BCG não provoca reação IGRA falso-positiva. A utilidade dos IGRA não foi estabelecida para crianças pequenas (< 5 anos de idade) nem para pacientes imunocomprometidos.

Amostras para pesquisa de BAAR e cultura:

- *Amostras de escarro*: costuma-se enviar uma amostra de escarro ao laboratório para análise. São recomendadas as primeiras amostras da manhã, visto que elas têm mais probabilidade de produzir resultados positivos. O envio de duas ou três amostras, com intervalo de pelo menos 8 h e incluindo pelo menos a primeira amostra da manhã, tem sido recomendado para a avaliação dos pacientes. Amostras de escarro de, pelo menos, 5 mℓ de volume devem ser submetidas a pesquisa de BAAR; a detecção diminui com amostras de menor volume. A mistura de amostras de escarro não é aceitável, em virtude da elevada taxa de contaminação da cultura. O escarro induzido por inalação de solução salina hipertônica ou as amostras coletadas por lavado broncoalveolar (LBA) são recomendados para pacientes incapazes de produzir uma amostra de escarro expectorado de boa qualidade e para aqueles com alta suspeita contínua de tuberculose, mesmo após resultados negativos de pesquisa de BAAR em amostras de escarro expectorado. As amostras de lavado gástrico pela manhã podem ser obtidas em lactentes ou outros pacientes nos quais não é possível efetuar uma coleta de escarro
- *Amostras de outras fontes potencialmente infectadas*, como sangue, líquido pleural, urina ou LCS, devem ser obtidas, além das amostras respiratórias
- *Amostras respiratórias e amostras de outras fontes* tipicamente contaminadas com flora endógena são descontaminadas e concentradas (centrifugação em 3.000× durante 15 min) para preparação de esfregaço e inoculação para cultura.

Cultura: o isolamento do *Mtb* por cultura constitui o padrão-ouro para o diagnóstico; devem-se obter culturas de todos os pacientes

- Três tipos de meios de cultura são comumente usados para a cultura de BAAR: meio sólido à base de ovo (p. ex., Lowenstein-Jensen), meio sólido à base de ágar (p. ex., Middlebrook 7H11) e meio líquido (p. ex., Middlebrook 7H12). As culturas são incubadas em CO_2a 5 a 10% por um período de até 8 semanas
- As culturas devem incluir meios líquidos e, pelo menos, um tipo de meio sólido. O crescimento é mais

rápido em meios líquidos. Os meios sólidos podem ser mais sensíveis para o isolamento de micobactérias e também podem fornecer informações sobre a quantidade de crescimento, a morfologia das colônias e a pureza da cultura

- Sistemas em caldo têm sido usados para desenvolver sistemas automáticos para incubação e detecção de crescimento. Os sistemas automáticos diminuíram o tempo total necessário para as culturas positivas e exigem menos trabalho intenso do que os métodos de cultura tradicionais.

Detecção direta (esfregaço para pesquisa de BAAR):

- O esfregaço para pesquisa de bacilos álcool-acidorresistentes é usado para detecção direta de micobactérias em amostras clínicas; os corantes de Gram não são confiáveis para detecção. O BAAR deve ser quantificado (p. ex., 1+ a 4+) nos esfregaços positivos
- A sensibilidade dos esfregaços para pesquisa de BAAR para detecção da tuberculose é variável (20 a 80%), dependendo de diversos fatores, como tipo de doença, qualidade da amostra, procedimentos laboratoriais e experiência; de modo global, pelo menos um esfregaço para BAAR é positivo em 60 a 80% dos pacientes com tuberculose ativa e cultura positiva para *Mtb*
- A sensibilidade do esfregaço para BAAR está diretamente relacionada com a carga de microrganismos presentes na amostra; a detecção melhora com o exame de múltiplas amostras, a obtenção de amostras de escarro com mais de 5 mℓ de volume, a descontaminação e concentração, o uso de coloração com fluorocromo e o emprego de métodos padronizados para o exame dos esfregaços
- O valor preditivo de um esfregaço para pesquisa de BAAR positivo para tuberculose é superior a 90%.

Testes moleculares

- Dispõe-se de vários ensaios de amplificação dos ácidos nucleicos aprovados pela FDA para a detecção direta do *Mtb* em amostras clínicas. O bom desempenho desses ensaios depende da adesão estrita às instruções do fabricante
- A sensibilidade para detecção é intermediária entre a do esfregaço para BAAR e a da cultura; os ensaios mostram-se úteis para um diagnóstico presuntivo de infecção por *Mtb* em pacientes com esfregaços para BAAR positivos (sensibilidade: 40 a 77% em pacientes com esfregaços negativos e > 95% em pacientes com esfregaços positivos).
- O teste só deve ser realizado em pacientes com alta suspeita clínica de tuberculose. Embora a especificidade seja alta (> 95%), a utilidade clínica pode ser inaceitavelmente baixa em populações de baixa prevalência, devido à obtenção de resultados falso-positivos
- Dispõe-se de sondas de rRNA não amplificado para a identificação preliminar de algumas espécies de micobactérias de culturas positivas, como complexo *M. tuberculosis*, *M. avium* e *intracelullare*, *M. gordonae* e *M. kansasii*. Nota: O complexo *M. tuberculosis* inclui *Mtb*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* e várias outras espécies relacionadas.

Teste de sensibilidade a fármacos: deve ser realizada em todos os *Mycobacterium tuberculosis* isolados inicialmente e repetido quando as culturas permanecerem positivas após 3 meses de tratamento adequado. Convém efetuar um antibiograma para agentes de segunda linha quando os *Mycobacterium tuberculosis* isolados forem resistentes à rifampicina, quando apresentarem resistência a dois outros fármacos primários e quando um agente de segunda linha for usado para tratamento

- *Método*: o método das proporções em ágar, que utiliza microrganismos isolados em cultura, é comumente empregado para o teste de sensibilidade. Inóculos padronizados do *Mycobacterium tuberculosis* isolado são inoculados em placas de Middlebrook contendo uma concentração crítica específica do fármaco testado, bem como meios de controle isentos de fármaco. Os antibióticos para os quais há redução de menos de 99% dos microrganismos, em comparação com o crescimento em meios de controle, têm pouca probabilidade de serem clinicamente efetivos. Métodos de teste de sensibilidade adaptados para o uso de meios líquidos foram desenvolvidos utilizando métodos automáticos ou manuais. Já foram também descritos métodos para a preparação direta de inóculos de amostras de esfregaço positivo
- *Painel primário*: isoniazida (INH), rifampicina (RMP), etambutol (EMB) e pirazinamida (PZA)
- *Painel de segunda linha*: INH – alta concentração; IMB – alta concentração, amicacina, capriomicina,

etionamida, canamicina, levofloxacino, ofloxacino, ácido paraminossalicílico, rifabutina e estreptomicina.

As cepas resistentes à rifampicina e INH são consideradas MDR (multidrogarresistentes); as cepas com resistência à rifampicina, INH, uma fluoroquinolona e um aminoglicosídio são consideradas XDR (extensamente mutidrogarresistentes)

- *Métodos sem cultura*: já foram identificadas mutações específicas que conferem resistência aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose. Por exemplo, mais de 95% da resistência à rifampicina é causada por mutação do gene *rpoB*. Vários métodos podem ser empregados para detectar mutações importantes, e vários deles estão comercialmente disponíveis (p. ex., LIPA, balizas moleculares).

Achados comuns nos principais exames laboratoriais na tuberculose ativa:

Hemograma completo: anemia normocítica normocrômica; contagem de leucócitos; e contagem diferencial habitualmente normais.

Bioquímica: hipoalbuminemia; hipogamaglobulinemia. Pode ocorrer hiponatremia devido a SIHAD ou infecção das glândulas suprarrenais.

Leitura sugerida

Barnes PF. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: progress but no gold standard. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; *155*:1497–1498.

Forbes BA, Banaiee N, Beavis KG *et al*. *Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Approved Guideline. CLSI Document M48-A*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

Mase SR, Ramsay A, Ng V *et al*. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systemic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; *11*:485–495.

Pfyffer GE, Palicova F. Chapter 28: mycobacterium: general characteristics, laboratory detection, and staining procedures. In: Versalovic J (ed). *Manual of Clinical Microbiology*, 10th ed. Washington, DC: ASM Press; 2011.

Steingart KR, Henry M, Ng V *et al*. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systemic review. *Lancet Infect Dis.* 2006; *6*:570–581.

Woods GL, Lin SG, Desmond EP. *Chapter 73: susceptibility test methods: mycobacteria, nocardia, and other actinomycetes*. In: Versalovic J. *Manual of Clinical Microbiology*, 10th ed. Washington, DC: ASM Press; 2011.

DOENÇAS PULMONARES NÃO INFECC IOSAS ASSOCIADA S A DISPNEIA

PNEUMONIA POR ASPIRAÇÃO

❑ Definição

A pneumonia por aspiração refere-se ao acometimento pulmonar causado pela entrada anormal de líquido nas vias respiratórias inferiores. O líquido pode consistir em secreções endógenas (p. ex., conteúdo gástrico, secreções respiratórias superiores) ou exógenas. O desenvolvimento de doença costuma exigir mecanismos protetores deficientes (p. ex., reflexo da tosse, função da glote, transporte ciliar) e aspiração de material "tóxico" (p. ex., matéria particulada, líquido ácido, contaminação bacteriana intensa). As condições que predispõem a aspiração são alcoolismo, crise convulsiva, AVC, traumatismo cranioencefálico, anestesia geral, disfagia, doença periodontal, distúrbio neurológico, vômito prolongado e perturbação mecânica das barreiras de defesa habituais (tubo nasogástrico, intubação endotraqueal, endoscopia digestiva alta e broncoscopia).

❑ Quando suspeitar?

- A flora endógena das vias respiratórias superiores e do sistema digestório é a causa mais comum de pneumonia por aspiração bacteriana. A infecção polimicrobiana é típica, com anaeróbios e espécies menos virulentas de estreptococos encontradas nos sulcos gengivais
- Os pacientes apresentam, em sua maioria, uma evolução subaguda dos sintomas ao longo de várias semanas. Os sinais/sintomas comuns consistem em dispneia, tosse e produção de escarro purulento (frequentemente pútrido) associados a febre e perda de peso. Os calafrios são raros. Pode haver sintomas de infecção complicada, como abscesso ou empiema.

❑ Diagnóstico e achados laboratoriais

- Microbiologia: o escarro expectorado não é confiável para o estabelecimento do diagnóstico, exceto para estabelecer um diagnóstico alternativo. A cultura de amostras (p. ex., aspirado transtraqueal ou transtorácico) coletadas por técnicas destinadas ao isolamento de anaeróbios pode ser esclarecedora
- *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides* e espécies de *Peptostreptococcus* e *Prevotella* são os anaeróbios mais comumente implicados. Microrganismos aeróbicos, como *S. aureus* e bacilos gram-negativos, são comuns, sobretudo na pneumonia hospitalar por aspiração
- Principais exames laboratoriais: a anemia é típica. As anormalidades laboratoriais associadas a distúrbios clínicos subjacentes devem ser investigadas, incluindo GA.

Leitura sugerida

Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2001; *344*(9):665–671.

ASMA

❑ Definição

- A asma é um distúrbio inflamatório crônico e altamente prevalente, em que o músculo liso das vias respiratórias sofre contrações exageradas e responde anormalmente a estímulos externos. A causa mais bem definida e mais comumente identificada dessa inflamação é a inalação de alérgenos.
- A classificação da asma brônquica pode se basear na idade, nas características associadas à etiologia ou na gravidade. O padrão da doença que se manifesta em diferentes idades é distinto. Nos primeiros 2 anos de vida, os sibilos e a bronquiolite não são distinguíveis, e a causa mais comum desses episódios consiste na infecção pelo RSV. Em crianças maiores e adultos jovens, a causa mais comumente identificada de asma é, sem dúvida alguma, a sensibilização a um dos alergênios inalatórios mais comuns, sobretudo aqueles encontrados em ambientes fechados
- A asma que se manifesta depois dos 20 anos de idade representa um problema complexo, e o diagnóstico diferencial é mais amplo. As principais causas são asma alérgica simples em adultos, asma intrínseca associada à sinusite hiperplásica crônica, aspergilose broncopulmonar alérgica e sibilos associados à doença pulmonar obstrutiva crônica
- Nos adultos com mais de 40 anos de idade que desenvolvem asma grave pela primeira vez, quase 50% podem apresentar asma intrínseca (testes cutâneos negativos para alergênios comuns, ausência de história familiar, eosinofilia persistente). A asma de início tardio, que frequentemente não está associada a atopia, pode estar relacionada com o local de trabalho (exposição ocupacional a substâncias químicas sensibilizantes).

❑ Quando suspeitar?

- Os sinais/sintomas clássicos de asma consistem em dispneia intermitente, tosse e sibilos. Esses sintomas são inespecíficos, e, algumas vezes, é difícil diferenciar a asma de outras doenças respiratórias. Os pacientes podem procurar o ambulatório ou o serviço de emergência com manifestações agudas de dispneia, sibilos e tosse. Por outro lado, podem apresentar pulmões normais ou quase normais entre os episódios. A asma pode surgir em qualquer idade, embora a asma de início recente seja menos frequente no indivíduo idoso, em comparação com outros grupos etários. Setenta e cinco por cento dos casos são diagnosticados antes dos 7 anos de idade
- Tipicamente, as manifestações asmáticas são intermitentes, com duração de horas a dias, além de resolução espontânea com a retirada do estímulo desencadeante ou em resposta a medicamentos antiasmáticos. Os fatores desencadeantes característicos da asma são ar frio, exercício e exposição a alergênios. Os alergênios que tipicamente deflagram manifestações de asma são poeira, bolor, animais de pelo, baratas e pólen. As infecções virais também são fatores desencadeantes comuns.

❑ Achados diagnósticos

Os métodos de diagnóstico devem envolver anamnese, exame físico, provas de função pulmonar (PFP) e outros exames laboratoriais.

- PFP: a medida do pico de fluxo expiratório (PFE) e a espirometria são as duas PFP mais frequentemente usadas no diagnóstico de asma. A espirometria mede o volume de ar que uma pessoa consegue expirar e o tempo levado para fazê-lo. Capacidade vital forçada (CVF): volume máximo de ar que pode ser expirado durante uma manobra forçada. Volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1): volume expirado no primeiro segundo de expiração máxima depois de uma inspiração máxima. Trata-se de uma medida da velocidade de esvaziamento dos pulmões. VEF_1/CVF: o VEF_1 expresso como porcentagem da CVF fornece um indicador clinicamente útil da limitação do fluxo de ar. A razão VEF_1/CVF varia entre 70 e 80% em adultos normais; é influenciada pela idade, pelo sexo, pela altura e pela etnia e é mais bem considerada como um percentual do valor normal previsto. Variabilidade de mais de 20% no PFE, redução reversível do VEF_1 e da razão VEF_1/CVF e aumento da sensibilidade à broncoprovocação são achados compatíveis com asma
- Radiografia de tórax: é quase sempre normal em pacientes com asma. Sua realização é recomendada na avaliação da asma grave ou de difícil controle e na detecção de comorbidades (p. ex., aspergilose broncopulmonar alérgica, pneumonia eosinofílica ou atelectasia devido a tampão de muco)
- Hematologia: o hemograma completo com contagem de leucócitos para triagem de eosinofilia ou anemia acentuada pode ser útil em determinados casos. A elevação acentuada da porcentagem de eosinófilos (> 15%) pode ser causada por asma alérgica, mas deve levar a uma consideração imediata de outros diagnósticos, como infecções parasitárias, reações medicamentosas e síndromes de infiltrados pulmonares com eosinofilia. Recomenda-se a determinação do nível de alfa-1-antitripsina em pacientes não tabagistas que apresentem obstrução persistente e irreversível do fluxo de ar para descartar a possibilidade de enfisema por deficiência de alfa-1-antitripsina
- Testes de alergia: a sensibilidade alérgica a alergênios específicos pode ser avaliada por testes cutâneos ou por exames de sangue para IgE específica para alergênio. Os alergênios atmosféricos (ácaros da poeira doméstica, pelos de cães e gatos, baratas, pólen e antígenos de esporos de fungos filamentosos) estão mais comumente implicados na asma. Os alergênios dos alimentos raramente provocam sintomas isolados de asma. Às vezes, os níveis totais de IgE são úteis. A obtenção de um nível muito elevado (> 1.000 UI/mℓ) sugere as condições associadas de eczema ou aspergilose broncopulmonar alérgica.

Leitura sugerida

National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report III: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08–4051): Full text available online: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Ver Capítulo 2, Distúrbios Cardiovasculares.

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

❑ Definição

- A bronquite crônica com enfisema, também conhecida como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), representa, na maioria dos casos, uma sequela de muitos anos de tabagismo ativo. Refere-se a um grupo de doenças que causam bloqueio do fluxo de ar e problemas relacionados com a respiração. A DPOC é a consequência de interações complexas entre fatores de risco clínicos e genéticos. Os fatores de risco definidos ou possíveis para DPOC consistem em exposição inalatória (p. ex., tabagismo), aumento da

reatividade das vias respiratórias, atopia e déficit de antioxidantes. Os fatores de risco genéticos para DPOC são vários polimorfismos gênicos, disfunção de enzimas antioxidantes, desregulação de metaloproteinases e anormalidades que causam excesso de elastase

- A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) – um relatório produzido pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) – define a DPOC como "uma doença evitável e passível de tratamento com alguns efeitos extrapulmonares significativos, que podem contribuir para a gravidade em determinados pacientes. O componente pulmonar caracteriza-se pela limitação do fluxo de ar que não é totalmente reversível. A limitação do fluxo de ar costuma ser progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos".
- Classificação da gravidade da DPOC. *Uma VEF_1/CVF inferior a 70% indica limitação do fluxo de ar e possibilidade de DPOC*
    - *Estágio 0* – com risco: espirometria normal; sintomas crônicos (tosse, produção de escarro); VEF_1/CVF < 70%
    - *Estágio I* – leve: com ou sem sinais/sintomas crônicos (tosse, produção de escarro); limitação discreta do fluxo de ar (VEF_1/CVF > 80% do previsto)
    - *Estágio II* – moderada: agravamento da limitação do fluxo de ar (VEF_1/CVF < 70%; 50% VEF_1/CVF < 80% do previsto), com dispneia que costuma ocorrer quando há esforço
    - *Estágio III* – grave: com ou sem sinais/sintomas crônicos (tosse, produção de escarro); maior agravamento da limitação do fluxo de ar (VEF_1/CVF < 70%; 30% VEF_1/CVF < 50% do previsto)
    - *Estágio IV* – muito grave; com ou sem sintomas crônicos (tosse, produção de escarro); limitação significativa do fluxo de ar (VEF_1/CVF < 70%; VEF_1 < 30% do previsto) ou VEF_1 < 50% do previsto mais insuficiência respiratória crônica. Os pacientes podem apresentar DPOC muito grave (estágio IV), mesmo quando o VEF_1 for superior a 30% do previsto, sempre que existir essa complicação.

❑ Quando suspeitar?

Os sinais/sintomas predominantes de DPOC consistem em tosse e dispneia durante a atividade; entretanto, alguns pacientes apresentam dispneia aguda e sibilos, difíceis de distinguir da asma. Existem três maneiras típicas de apresentação de pacientes com DPOC. Alguns pacientes têm poucas queixas, porém seu estilo de vida é extremamente sedentário. Outros descrevem sinais/sintomas respiratórios crônicos (p. ex., dispneia aos esforços, tosse). Por fim, alguns pacientes apresentam exacerbação aguda (p. ex., sibilos, tosse e dispneia). O exame físico do tórax varia de acordo com a gravidade da DPOC.

- Convém considerar a possibilidade de DPOC e devem-se realizar PFP em todos os pacientes que relatam qualquer combinação dos seguintes achados: tosse crônica, produção crônica de escarro, dispneia ou exposição inalatória à fumaça de tabaco, poeira ocupacional ou substâncias químicas ocupacionais. A DPOC é confirmada quando um paciente com manifestações compatíveis com DPOC apresenta obstrução do fluxo de ar (VEF_1/CVF < 0,70), e não há outra explicação para os sintomas e a obstrução do fluxo de ar.

❑ Achados diagnósticos

- Espirometria: trata-se de um exame essencial para confirmar o diagnóstico e estabelecer o estadiamento da DPOC. Se os valores forem anormais, pode-se indicar um teste pós-broncodilatador. A reversibilidade após a administração de broncodilatador deve sugerir asma e, se a função for normalizada, deve excluir a possibilidade de DPOC. É necessário determinar a CVF ou o VEF para identificar obstrução (ver a importância de valores específicos, anteriormente). A capacidade inspiratória pode diminuir agudamente com taquipneia, devido à hiperinsuflação dinâmica. Trata-se da melhor correlação fisiológica da dispneia; todavia, não costuma ser necessária para o diagnóstico de DPOC
- Capacidade de difusão do monóxido de carbono (CO): a medida da capacidade de difusão do CO pode

ajudar a confirmar a existência de enfisema, porém não é necessária para o diagnóstico de rotina de DPOC

- Radiografia de tórax: apenas diagnóstica para o enfisema grave, porém é sempre essencial para descartar outras doenças pulmonares
- Gasometria arterial: não é necessária na obstrução do fluxo de ar leve (VEF_1 > 80%) e moderada (VEF_1 65 a 79%). A gasometria arterial é opcional, exceto a oximetria, que deve ser medida quando houver obstrução moderadamente grave do fluxo de ar (VEF_1 50 a 64%). (A gasometria arterial deve ser medida se a saturação de oxigênio for > 88%.) A gasometria arterial deve ser monitorada em todos os casos de obstrução do fluxo de ar grave (VEF_1 30 a 49%) e muito grave (VEF_1 < 30%)
- A deficiência de alfa-1-antitripsina pode causar DPOC (enfisema herdado).

Leitura sugerida

Documents and Resources. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (http://www.goldcopd.org).

FIBROSE CÍSTICA

❑ Definição

Trata-se de um distúrbio autossômico recessivo com transporte anormal de íons, devido a mutações do cromossomo 7 (> 1.000) no gene do regulador de condutância transmembrana (gene CFTR), que controla a entrada/saída de sal, sobretudo de cloreto, nas células. A incidência é de 1:2.500 em indivíduos brancos não hispânicos na América do Norte, com uma frequência de portador de 1:20; 1:17.000 em afrodescendentes. Observa-se uma acentuada heterogeneidade entre os pacientes. Para informações mais detalhadas, consultar o Capítulo 12, Doenças Hereditárias e Genéticas.

❑ Quando suspeitar?

- Os sinais/sintomas respiratórios consistem em fadiga, tosse, sibilos, pneumonia recorrente ou sinusite, excesso de escarro e/ou dispneia.

❑ Critérios diagnósticos

- Pelo menos uma manifestação clínica característica (respiratória, suor, GI, geniturinária) *ou* um irmão com FC *ou* triagem neonatal positiva

  E
- Nível de cloreto no suor ≥ 60 mEq/ℓ *ou* existência de dois genes *CFTR ou* diferença de potencial transmembrana nasal positiva.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: devem-se utilizar técnicas especiais de cultura nesses pacientes. Antes de 1 ano de idade, o *S. aureus* é encontrado em 25% e o *Pseudomonas aeruginosa*, em 20% das culturas de amostras das vias respiratórias; em adultos, o *P. aeruginosa* cresce em 80% e o *S. aureus* em 20% das culturas. O *Haemophilus influenzae* é encontrado em 3,4% das culturas. Já o *Pseudomonas aeruginosa* é encontrado com frequência crescente após o tratamento do *Staphylococcus*, e devem ser realizados testes especiais de identificação e sensibilidade com *P. aeruginosa*. A ocorrência de *Burkholderia cepacia* está se tornando mais relevante em crianças de mais idade. Títulos crescentes de anticorpos séricos contra *P. aeruginosa* podem indicar uma infecção provável quando as culturas são negativas.

Testes moleculares: a genotipagem do DNA (com uso de sangue; podem ser usados raspados bucais) para confirmar o diagnóstico com base em duas mutações é altamente específica, porém não muito sensível, e sustenta o diagnóstico de fibrose cística (FC). No entanto, a incapacidade de detectar mutações gênicas não descarta a possibilidade de FC, devido ao grande número de alelos. Um percentual substancial de pacientes com FC apresenta mutações gênicas não identificadas. Esse exame deve ser realizado quando o teste do suor for limítrofe ou negativo. Pode ser também realizado para rastreamento do estado de portador. Genótipos idênticos podem estar associados a

diferentes graus de gravidade da doença. O genótipo não deve ser utilizado como único critério para o diagnóstico de FC. A prevalência dos 25 genes mais comuns no painel depende do grupo populacional (Tabela 8.1). Amostras de vilosidades no primeiro trimestre ou amniocentese no segundo ou terceiro trimestre: há > 1.000 mutações do gene *CFTR*, porém as 25 mais comuns são responsáveis por cerca de 90% dos portadores. Cinquenta e dois por cento são homozigotos para ΔF508, enquanto 36% são heterozigotos para ΔF508/outra mutação de FC.

Principais exames laboratoriais: com frequência, o nível sérico de albumina está diminuído (em consequência de hemodiluição devido a *cor pulmonale*; pode ser observada antes de o comprometimento cardíaco ser clinicamente evidente). A eletroforese das proteínas séricas revela níveis crescentes de IgG e IgA com a doença pulmonar progressiva; os níveis de IgM e IgD não estão significativamente elevados. Os níveis séricos de cloreto, sódio, potássio, cálcio e fósforo estão normais, a não ser que ocorram complicações (p. ex., doença pulmonar crônica com acúmulo de CO_2; a perda maciça de sal em decorrência da sudorese pode causar hiponatremia). Os eletrólitos urinários estão normais. A saliva submaxilar apresenta níveis discretamente aumentados de cloreto e de sódio, mas não de potássio; a considerável sobreposição com os resultados normais impede seu uso para diagnóstico.

Tabela 8.1 Grupos demográficos e risco de fibrose cística.

	Taxa de detecção do painel (%)	Frequência de portadores
Judeus asquenazes	97	1/25
Indivíduos da Europa Setentrional	90	1/25
Indivíduos da Europa Meridional	68 a 70	1/29
Negros	69	1/60
Hispânicos	55 a 57	1/45
Asiáticos	30	1/90

Achados na saliva: a saliva submaxilar é mais turva, com nível aumentado de cálcio, proteína total e amilase. Geralmente, essas alterações não são encontradas na saliva das glândulas parótidas.

Outros achados: as medidas de diferença de potencial elétrico nasal podem ser mais confiáveis do que o teste do suor, porém são muito mais complexas; média = –46 mV nos indivíduos acometidos, porém de –19 mV nos indivíduos não acometidos.

❑ Considerações

As alterações laboratoriais secundárias às complicações também devem sugerir o diagnóstico de FC:

- Doença pulmonar crônica (sobretudo dos lobos superiores) com alterações laboratoriais de diminuição da P_O2, acúmulo de CO_2, alcalose metabólica, infecção recorrente grave, *cor pulmonale* secundário, pólipos nasais e pansinusite; as radiografias normais dos seios constituem uma forte evidência contra a FC
- Doença hepática franca, com cirrose, esteatose hepática, estenose do ducto biliar e colelitíase em ≤ 5% dos casos. A colestase neonatal em ≤ 20% dos lactentes afetados pode persistir por vários meses
- Íleo meconial nos primeiros meses de vida; causa 20 a 30% dos casos de obstrução intestinal neonatal; presente ao nascimento em 80% desses casos. Quase todos os lactentes desenvolvem o quadro clínico de FC.

EMBOLIA PULMONAR

❑ Definição

A embolia pulmonar (EP) refere-se à oclusão da artéria pulmonar ou de um de seus ramos por um coágulo

sanguíneo, tumor, ar ou gordura, que se formaram em outra parte do corpo. Os sinais/sintomas clássicos de EP consistem em hemoptise, dispneia e dor torácica. A EP pode ser classificada em aguda ou crônica. Na EP aguda, os pacientes desenvolvem sinais e sintomas imediatamente após a obstrução dos vasos pulmonares. Na EP crônica, ocorre dispneia progressiva de desenvolvimento lento no decorrer de um período de anos, devido à hipertensão pulmonar. A incidência da EP parece ser significativamente maior em negros do que em brancos. A taxa de mortalidade por EP em negros foi 50% maior do que em brancos, seguida de outras raças (asiáticos) e indígenas norte-americanos. O risco aumenta na gravidez e no período pós-parto. Outros fatores de risco são estase venosa, vários estados de hipercoagulabilidade, imobilização, cirurgia, traumatismo, anovulatórios orais, reposição estrogênica, ICC, idade avançada e neoplasia maligna.

❑ Quando suspeitar?

Deve-se suspeitar de EP em um paciente com início súbito de dispneia, agravamento da dispneia existente ou início de dor torácica pleurítica sem outra causa aparente. Outros sinais que devem ser investigados são dor à palpação da parede torácica, dor nas costas, dor no ombro, dor abdominal alta, hemoptise, respiração dolorosa e início recente de sibilos. A EP constitui uma possibilidade frequente no serviço de emergência. É necessário descartar os critérios em que a prevalência é baixa, como paciente com menos de 50 anos de idade, frequência cardíaca < 100 bpm e saturação de oxi-hemoglobina > 95%. Não há hemoptise, uso de estrogênio, trombose venosa profunda ou EP prévia, edema unilateral da perna, cirurgia ou traumatismo exigindo hospitalização nas últimas 4 semanas.

❑ Achados diagnósticos

- Angiografia pulmonar: trata-se do padrão-ouro para diagnóstico de EP. A angiotomografia computadorizada (ângio-TC) pulmonar é cada vez mais utilizada como modalidade de diagnóstico em pacientes com suspeita de EP, e sua acurácia parece variar amplamente de uma instituição para outra. Isso pode ser devido a diferenças na experiência dos profissionais que interpretam as imagens e a qualidade da própria imagem. Os médicos devem levar em consideração a experiência da instituição no assunto e a probabilidade de EP pré-exame ao decidir a necessidade de ângio-TC ou outros exames
- Radiografias de tórax: podem ser normais; os achados sugestivos consistem em elevação do diafragma, derrame pleural, dilatação da artéria pulmonar, interrupção vascular abrupta e atelectasia. Em 70% dos pacientes com EP aguda, são observadas anormalidades do ECG, mais comumente alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T
- Os exames laboratoriais de rotina são, em sua maioria, inespecíficos para o diagnóstico de EP, embora possam sugerir outro diagnóstico. Deve-se investigar estados de hipercoagulabilidade se nenhuma causa óbvia de doença embólica for aparente, como deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C e proteína S, anticoagulante do lúpus, anticorpos anticardiolipina e homocisteína
    - Gasometria e oximetria de pulso: têm valor limitado no diagnóstico. A gasometria arterial revela habitualmente hipoxemia, hipocapnia e alcalose respiratória. A oximetria de pulso no ar ambiente inferior a 95% por ocasião do diagnóstico indica maior risco de complicações hospitalares
- Principais exames laboratoriais: os níveis de BNP ou pró-BNP-NT estão mais altos em pacientes com EP e parecem exibir uma correlação com o risco aumentado de complicações e hospitalização prolongada nesses pacientes. Trinta a 50% dos pacientes também apresentam níveis elevados de troponina I ou T, que não são úteis para o estabelecimento do diagnóstico. É comum a observação de leucocitose, aumento da VHS, níveis elevados de LDH ou AST com nível sérico normal de bilirrubina
- Ensaios para dímero-D: o diagnóstico de EP tem sido muito estudado. Esses ensaios exibem boa sensibilidade (95%) e valor preditivo negativo (VPN), porém pouca especificidade (40 a 68%) e valor preditivo positivo (VPP). Os níveis de dímero-D de < 500 ng/dℓ são suficientes para descartar a possibilidade de EP em pacientes com probabilidade baixa ou moderada de EP preexame.

Leitura sugerida

Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C *et al*. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med*. 2003; 138:941.

Roy PM, Colombet I, Durieux P *et al*. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005; 331:259.

Wolf SJ, McCubbin TR, Nordenholz KE *et al*. Assessment of the pulmonary embolism rule-out criteria rule for evaluation of suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2008; 26:181.

DOENÇAS PULMONARES FÁRMACO-INDUZIDAS

❑ Definição

- A doença pulmonar fármaco-induzida (DPFI) representa um grupo heterogêneo de distúrbios. Trata-se de um problema clínico comum em que um paciente sem doença pulmonar prévia desenvolve sintomas respiratórios e tem alterações na radiografia de tórax, deterioração da função pulmonar, alterações histológicas ou vários desses achados em associação à terapia farmacológica. Já foram descritos mais de 150 fármacos ou categorias de fármacos como causas de doença pulmonar, porém o mecanismo raramente é conhecido
- Dependendo do fármaco, as síndromes fármaco-induzidas podem provocar asma, bronquiolite, infiltrado por hipersensibilidade, fibrose intersticial, pneumonia em organização, asma, edema pulmonar não cardiogênico, derrames pleurais, eosinofilia pulmonar, hemorragia pulmonar ou doença veno-oclusiva. As DPFI podem exibir inúmeras apresentações clínicas e padrões radiográficos. Um bom recurso para obter detalhes sobre diferentes DPFI e suas manifestações clínicas e radiológicas é encontrado no site www.pneumotox.com
- Fármacos responsáveis
  - Entre os fármacos cardiovasculares, a amiodarona é um exemplo clássico de causa de toxicidade pulmonar. Em 3 a 20% dos pacientes, os inibidores da ECA induzem tosse seca, persistente e frequentemente noturna, o que pode exigir a interrupção do fármaco
  - Entre os agentes anti-inflamatórios, a tríade do ácido acetilsalicílico caracteriza-se por asma, polipose nasal e sensibilidade a fármacos
  - Muitos agentes quimioterápicos e imunossupressores estão implicados, como bleomicina, mitomicina C, bussulfano, ciclofosfamida e nitrosureia.

❑ Quando suspeitar?

- Muitos tipos de lesão pulmonar podem resultar de medicamentos, e é um tanto impossível prever quais os pacientes apresentarão doença pulmonar em consequência de um medicamento ou fármaco. Os sinais/sintomas variam de um paciente para outro. Os mais comuns consistem em tosse, sibilos, dispneia, dor torácica, escarro sanguinolento e febre. Muitos fármacos podem induzir inflamação alveolar, inflamação intersticial e/ou fibrose intersticial, o que resulta em disfunção pulmonar.

❑ Achados diagnósticos

Não há exames laboratoriais nem radiográficos bem definidos para as síndromes clínicas associadas à DPFI. O diagnóstico costuma ser de exclusão. As radiografias simples de tórax podem não detectar ou subestimar o acometimento pulmonar por ocasião da apresentação inicial. O diagnóstico baseia-se na observação da resposta à interrupção do fármaco suspeito e, se possível, após sua reintrodução. A ecocardiografia pode excluir a possibilidade de doença cardíaca, os exames de escarro podem descartar doenças infecciosas e a pesquisa de anticorpo antinuclear ou fator reumatoide podem ser úteis quando houver a suspeita de colagenose.

- Função pulmonar: as provas de função pulmonar são úteis na avaliação da toxicidade
- Hematologia: o hemograma completo com contagem diferencial consegue detectar eosinofilia, que sugere a síndrome de exantema farmacogênico com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

Leitura sugerida

Bhadra K, Suratt BT. Drug induced lung diseases: a state of the art review. *J Respir Dis*. 2009; 30:1.

Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug induced lung disease. *Cleve Clin J Med*. 2001; 68:782–795.
www.pneumotox.com.

PNEUMONITE QUÍMICA

❑ Definição

A pneumonite química refere-se à inflamação dos pulmões ou à dificuldade de respiração após inalação aguda ou crônica de uma substância estranha ou gases de substâncias químicas. A pneumonite por aspiração (síndrome de Mendelson) é uma lesão química causada pela inalação de conteúdo gástrico estéril durante a anestesia geral, devido à abolição dos reflexos laríngeos.

❑ Quando suspeitar?

Várias manifestações clínicas devem levantar a possibilidade de pneumonite química: início abrupto de sinais/sintomas com dispneia proeminente; tosse, febre baixa, cianose e estertores difusos à ausculta dos pulmões; hipoxemia grave; e infiltrados na radiografia de tórax, os quais envolvem segmentos pulmonares dependentes.

❑ Achados laboratoriais

- Provas de função pulmonar (PFP): revelam diminuição da complacência, ventilação-perfusão anormal e redução da capacidade de difusão. Radiografia de tórax: são observadas alterações dentro de 2 h. A broncoscopia revela eritema dos brônquios, o que indica lesão por ácido
- Gasometria arterial: com frequência, o exame revela redução da pressão parcial de oxigênio para 35 a 50 mmHg acompanhada de pressão parcial de CO_2 normal ou baixa, com alcalose respiratória. O lactato pode constituir um marcador precoce de choque séptico
- Outros exames: pode haver leucocitose e aumento da contagem dos neutrófilos.

CARCINOMA DO PULMÃO

❑ Definição

O termo *câncer de pulmão* ou carcinoma broncogênico refere-se a neoplasias malignas que se originam nas vias respiratórias ou no parênquima pulmonar. O câncer de pulmão constitui o segundo câncer mais diagnosticado em homens e mulheres, porém é a principal causa de morte por câncer. Oitenta e sete por cento de todos os cânceres de pulmão estão relacionados com o tabagismo. O tabagismo passivo também aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão. Outros fatores também aumentam o risco, como asbesto, radônio, exposição à radiação, tuberculose, substâncias industriais e poluentes. A história familiar/genética também está relacionada com o desenvolvimento do câncer.

Aproximadamente 95% de todos os cânceres de pulmão são classificados como câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) ou câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). Essa distinção é essencial para o estadiamento, o tratamento e o prognóstico. Outros tipos celulares constituem cerca de 5% das neoplasias malignas que se originam nos pulmões. O CPCNP representa 80%, e o CPPC, 20% de todos os cânceres de pulmão identificados. Existem diferentes tipos de CPCNP, como:

- *Carcinoma espinocelular*: trata-se do tipo mais comum em homens. Forma-se no revestimento dos brônquios
- *Adenocarcinoma*: mais comum em mulheres e em não fumantes. Encontrado nas glândulas pulmonares que produzem muco
- *Carcinoma broncoalveolar*: subgrupo raro de adenocarcinoma, que surge perto dos alvéolos pulmonares
- *Carcinoma indiferenciado de grandes células*: câncer de crescimento rápido que surge perto da superfície ou nas margens externas dos pulmões.

❑ Quando suspeitar?

- Tabagistas inveterados que apresentam tosse de início recente, alteração das características da tosse preexistente e hemoptise; o câncer pode constituir a causa da tosse
- As manifestações típicas de câncer de pulmão no tórax são tosse persistente; dor no tórax, no ombro ou no dorso sem relação com a dor decorrente da tosse; alteração na cor ou no volume do escarro; dispneia, alterações da voz; ruídos ásperos a cada incursão respiratória; e condições pulmonares recorrentes, como bronquite, pneumonia e hemoptise.

❑ Achados diagnósticos

- O diagnóstico de câncer de pulmão baseia-se, principalmente, na avaliação de indivíduos sintomáticos. O rastreamento do câncer de pulmão não é amplamente utilizado, visto que nenhum exame de rastreamento (radiografia de tórax, citologia do escarro ou TC) comprovadamente reduz a taxa de mortalidade do câncer de pulmão
- Os exames complementares devem contemplar exames físico e do tórax, radiografia de tórax, TC, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e TC helicoidal, RM, citologia do escarro, broncoscopia e biopsia. O exame citológico do escarro expectorado espontaneamente ou induzido pode estabelecer um diagnóstico definitivo de câncer de pulmão. A broncoscopia costuma ser indicada quando há suspeita de comprometimento das vias respiratórias por neoplasia maligna
  - Os testes moleculares para diagnóstico do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), como EGFR e mutações KRAS, são importantes para a escolha adequada do tratamento
  - Rearranjos do gene da quinase do linfoma anaplásico (ALK) para identificação de um subgrupo de pacientes com CPCNP e tratamento específico com inibidores da ALK.

Leitura sugerida

Bach PB, Silvestri GA, Hanger M *et al*. Screening for lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007; 132:69S–77S.

Kvale P. Chronic cough due to lung tumors. *Chest*. 2006; 129:147S–153S.

Rivera M, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of lung cancer, the guidelines. *Chest*. 2003; 123:129S–136S.

AVALIAÇÃO DE DERRAMES PLEURAIS

❑ Definição

O derrame pleural refere-se à existência de um volume aumentado de líquido na cavidade pleural. A causa subjacente de um derrame costuma ser determinada pela classificação inicial do líquido em exsudato (p. ex., infecções, neoplasias malignas, reações medicamentosas) ou transudato (p. ex., ICC, cirrose, atelectasia, síndrome nefrítica).

- Os exsudatos consistem em líquido, células ou outras substâncias celulares que saem lentamente dos vasos sanguíneos, habitualmente de tecidos inflamados
- O transudato consiste em líquido que atravessa uma membrana ou o tecido ou que passa para o espaço extracelular dos tecidos. O transudato é ralo e aquoso e contém poucas células ou proteínas.

É clinicamente importante classificar os líquidos pleural e ascítico em exsudatos e transudatos, visto que essa distinção indica o processo fisiopatológico subjacente (Figura 8.1). Um transudato não costuma exigir a solicitação de outros exames, que são sempre necessários em caso de exsudato.

Transudato

- Causas
  - ICC (15% dos casos); a diurese aguda pode resultar em pseudoexsudato
  - Cirrose com ascite (derrame pleural em aproximadamente 5% dos casos) – rara sem ascite

- Síndrome nefrótica
- Atelectasia inicial (aguda)
- EP
- Obstrução da veia cava superior
- Hipoalbuminemia
- Diálise peritoneal – ocorre nas primeiras 48 h após o início da diálise
- Neoplasia maligna mediastinal em estágio inicial
- Posicionamento incorreto de cateter subclávio
- Mixedema (causa rara)
- Pericardite constritiva – derrame bilateral
- Urinotórax – devido à obstrução do trato GU ipsilateral

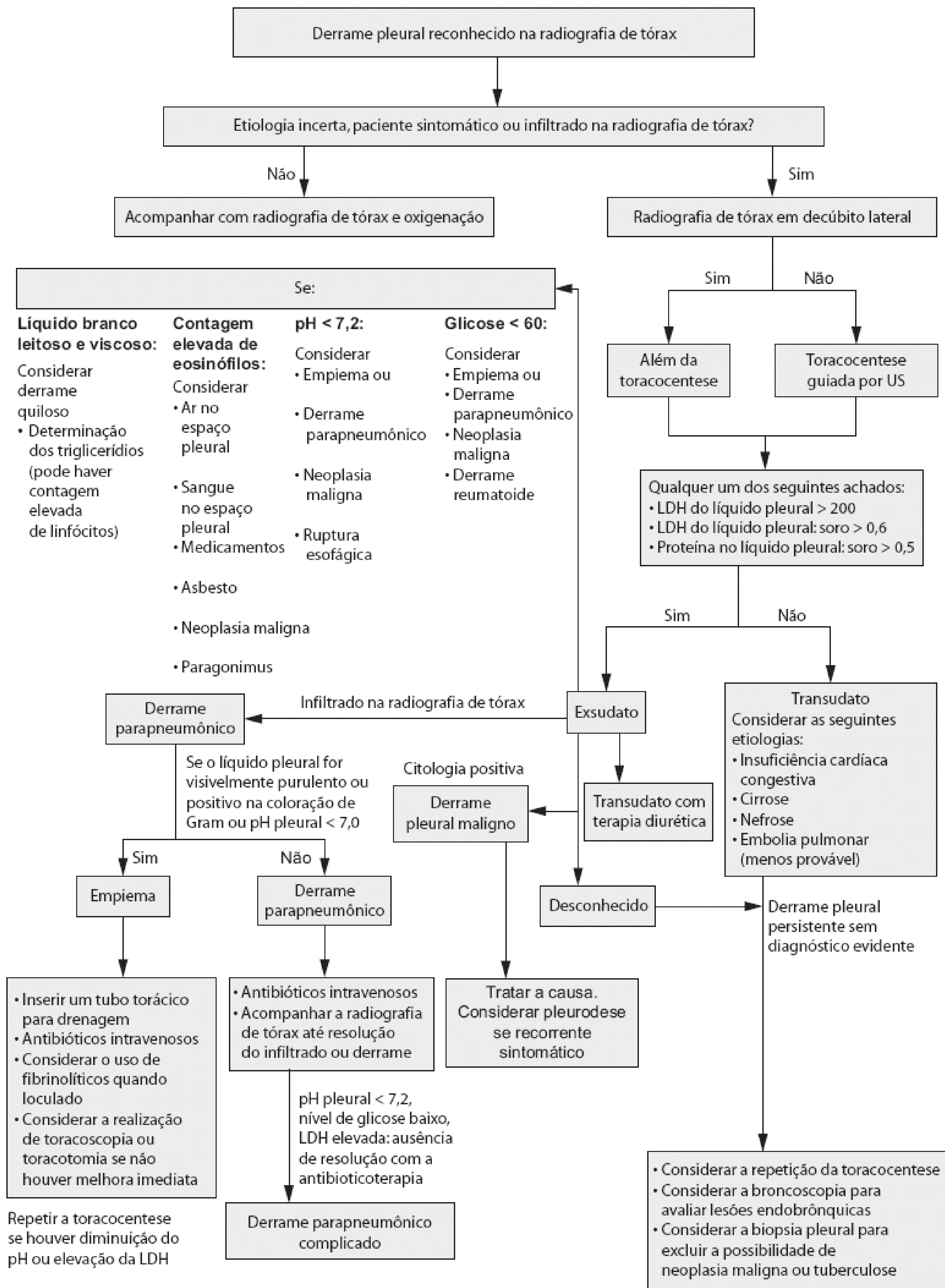


Figura 8.1 Algoritmo para a investigação diagnóstica de pacientes com derrame pleural. LDH = lactato desidrogenase.

Exsudato

- A pneumonia, a neoplasia maligna, a embolia pulmonar e os distúrbios gastrintestinais (sobretudo

pancreatite e cirurgia abdominal) causam 90% de todos os exsudatos. A causa permanece desconhecida em, aproximadamente, 10 a 15% dos exsudatos

- Causas
  - Infecção (25% dos casos): pneumonia bacteriana; derrame parapneumônico (empiema); tuberculose; abscesso (subfrênico, hepático, esplênico); viral, por micoplasma, riquétsias; parasitária (ameba, cisto hidático, filária); derrame fúngico (*Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Aspergillus*; em hospedeiros imunocomprometidos: *Aspergillus*, *Candida*, *Mucor*)
  - Embolia/infarto pulmonar
  - Neoplasias (carcinoma metastático, sobretudo de mama, ovário e pulmão; linfoma, leucemia; mesotelioma; endometriose pleural) (42% dos casos)
  - Traumatismo (penetrante ou não): hemotórax, quilotórax e empiema, associado à ruptura do diafragma
  - Mecanismos imunológicos: pleurisia reumatoide (5% dos casos), LES; às vezes, outras colagenoses causam derrames (p. ex., granulomatose de Wegener, síndrome de Sjögren, febre familiar do Mediterrâneo, síndrome de Churg-Strauss, doença mista do tecido conjuntivo); após infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca; vasculite; hepatite; sarcoidose (causa rara; também pode ser transudato); polisserosite recorrente familiar; reação a medicamentos (p. ex., hipersensibilidade à nitrofurantoína, metisergida)
  - Mecanismos químicos: urêmico, pancreático (ocorre derrame pleural em, aproximadamente, 10% desses casos), ruptura esofágica (amilase salivar elevada e pH < 7,30, que se aproxima de 6,00 em 48 a 72 h), abscesso subfrênico
  - Anormalidade linfática (p. ex., irradiação, doença de Milroy)
  - Lesão (p. ex., asbestose)
  - Alteração da mecânica pleural (p. ex., atelectasia tardia [crônica])
  - Endócrina (p. ex., hipotireoidismo)
  - Deslocamento de líquido do abdome para o espaço pleural: síndrome de Meigs (o nível de proteína e a densidade específica costumam estar no limite transudato-exsudato, porém, em geral, não consistem em transudato), urinotórax, câncer, pancreatite e pseudocisto pancreático
  - A cirrose, o infarto pulmonar, o traumatismo e as doenças do tecido conjuntivo são responsáveis por, aproximadamente, 9% de todos os casos.

Exsudatos que podem se apresentar como transudatos

- Causas
  - EP (> 20 dos casos): causada por atelectasia
  - Hipotireoidismo: causado por doença cardíaca mixedematosa
  - Neoplasia maligna: devido a complicações (p. ex., atelectasia, obstrução linfática)
  - Sarcoidose: estágios II e III
- Localização
  - Tipicamente, do lado esquerdo: ruptura do esôfago, pancreatite aguda e artrite reumatoide. A doença pericárdica ocorre do lado esquerdo ou é bilateral; em raros casos, é observada exclusivamente do lado direito
  - Tipicamente, do lado direito ou bilateral: ICC (se estiver localizada apenas à esquerda, considerar que o espaço pleural direito pode estar obstruído, ou que o paciente tem outro processo [p. ex., infarto pulmonar])
  - Tipicamente, do lado direito: ruptura de abscesso hepático amebiano
- Aparência macroscópica
  - O líquido transparente, de cor amarelo-palha, é típico do transudato

▼ A turvação (aspecto turvo e opaco) pode ser produzida por lipídios ou pelo aumento dos leucócitos; após centrifugação, um sobrenadante transparente indica que a causa consiste nos leucócitos ou resíduos; um sobrenadante transparente ou branco é produzido por quilomícrons

▼ A cor vermelha indica sangue; uma coloração marrom indica a presença de sangue há mais tempo. Uma contagem de hemácias de 5.000 a 10.000/μℓ tinge o líquido de sangue. Se houver sangue visível, o hematócrito > 50% com relação ao hematócrito periférico indica hemotórax

▼ O achado de líquido sanguinolento sugere neoplasia maligna, infarto pulmonar, traumatismo e síndrome pós-cardiotomia, bem como uremia, asbestose e endometriose pleural. O líquido sanguinolento em consequência de toracocentese traumática deve coagular em alguns minutos; entretanto, o sangue presente por mais de várias horas está desfibrinado e não forma um bom coágulo. Uma coloração não uniforme durante a aspiração e a ausência de macrófagos repletos de hemossiderina também sugerem aspiração traumática. A ausência de plaquetas indica que a condição não é causada por toracocentese traumática

▼ O líquido branco sugere quilotórax, derrame de colesterol ou empiema

▼ O líquido quiloso (leitoso) costuma surgir em razão de traumatismo (p. ex., acidente de trânsito, pós-operatório), mas pode ser devido a obstrução do ducto (p. ex., sobretudo linfoma; carcinoma metastático, granulomas) ou nutrição parenteral através de acesso central com perfuração da veia cava superior

▼ Após centrifugação, o sobrenadante é transparente no empiema, porém turvo no derrame quiloso causado por quilomícrons, que também se cora pelo Sudão III

▼ Níveis de triglicerídios no líquido pleural > 110 mg/dℓ ou uma razão de triglicerídios entre líquido pleural e soro > 2 são observados apenas no derrame quiloso (que ocorre, sobretudo, dentro de poucas horas após a alimentação). Um nível de triglicerídios < 50 mg/dℓ descarta a possibilidade de quilotórax. Níveis não elucidadores de triglicerídios (50 a 10 mg/dℓ) podem exigir a eletroforese das lipoproteínas do líquido para demonstrar a existência de quilomícrons, que são diagnósticos de quilotórax

▼ O aspecto pseudoquiloso (que pode ser brilhante) em distúrbios inflamatórios crônicos (p. ex., pleurisia reumatoide, tuberculose, terapia de pneumotórax crônico) é produzido por cristais de colesterol (de formato romboide) no sedimento ou por inclusões lipídicas nos leucócitos. Isso deve ser diferenciado dos derrames quilosos por exame microscópico. Ocorrem níveis de quilomícrons ≤ 50 mg/dℓ com colesterol > 250 mg/dℓ nos derrames pseudoquilosos

▼ Líquido preto sugere infecção por *Aspergillus niger*

▼ Líquido esverdeado sugere fístula biliopleural

▼ Líquido purulento indica infecção

▼ Observa-se uma cor vermelho-escura/amarronzada na amebíase, por causa de sangue antigo. O aspecto em "pasta de anchova" é observado em caso de ruptura de abscesso hepático amebiano; são encontradas amebas em menos de 10%

▼ Líquido turvo e amarelo esverdeado é clássico do derrame reumatoide

▼ Líquido muito viscoso (transparente ou sanguinolento) é característico do mesotelioma; é também observado no piotórax

▼ A existência de resíduos no líquido sugere pleurisia reumatoide; partículas de alimentos indicam ruptura esofágica

▼ A cor do alimento administrado por tubo enteral ou da infusão por acesso venoso central deve-se à entrada do tubo ou do cateter no espaço pleural.

Odor

- Pútrido, devido ao empiema anaeróbico
- Odor de amônia devido ao urinotórax.

Proteína, albumina, desidrogenase láctica

- Quando os critérios de exsudato são preenchidos pela LDH, mas não pelas proteínas, deve-se considerar a possibilidade de neoplasia maligna e derrames parapneumônicos
- Um nível muito elevado de LDH no líquido pleural (> 1.000 UI/ℓ) ocorre no empiema, na pleurisia reumatoide e na paragonimíase; às vezes, na neoplasia maligna e, raramente, na tuberculose. O nível indica o grau de inflamação pleural; valores crescentes sugerem a necessidade de tratamento mais agressivo. A determinação das isoenzimas da LDH é considerada de valor limitado.

Glicose

- A concentração no transudato é igual à do soro
- Em geral, é normal; entretanto, pode haver um nível de 30 a 55 mg/dℓ ou uma razão < 0,5 entre líquido pleural e soro e pH < 7,30 na tuberculose, neoplasia maligna e LES, bem como na ruptura do esôfago; podem ser observados níveis mais baixos no empiema e na artrite reumatoide. Desse modo, só tem utilidade se o nível estiver muito baixo (p. ex., < 30). Um nível de 0 a 10 mg/dℓ é extremamente sugestivo de artrite reumatoide. Há sinal de prognóstico sombrio na pneumonia. Na neoplasia, um nível de glicose mais baixo indica maior carga tumoral. Raramente, é observada no LES, na síndrome de Churg-Strauss, no urinotórax, no hemotórax ou na paragonimíase.

pH

- O pH normal do líquido pleural é alcalino (7,60 a 7,66). Os derrames transudativos apresentam um pH na faixa de cerca de 7,45 a 7,55, e a maioria dos exsudatos tem um pH de 7,30 a 7,45
- Um pH baixo (< 7,30) sempre indica exsudato, sobretudo empiema, neoplasia maligna, pleurisia reumatoide, LES, TB, ruptura do esôfago; além disso, pode ser produzido por acidose sistêmica, hemotórax, urinotórax, eparagonimíase
- Um pH < 6,0 é compatível com ruptura esofágica, porém não é diagnóstico
- A colagenose constitui a única outra causa de pH < 7,0
- No derrame parapneumônico, um pH < 7,20 indica a necessidade de drenagem por tubo; um pH > 7,30 sugere a possibilidade de resolução apenas com tratamento clínico. Um pH < 7,0 indica a existência de derrame parapneumônico complicado
- O pH pode cair antes da diminuição da glicose
- A infecção por *Proteus* pode aumentar o pH, devido à decomposição da ureia
- No derrame maligno, um pH < 7,30 está associado a tempo de sobrevida de curta duração, prognóstico mais sombrio e maior resultado positivo na citologia e na biopsia pleural; tende a se correlacionar com um nível de glicose < 60 mg/dℓ no líquido pleural.

Em geral, um pH baixo está associado a baixos níveis de glicose e nível elevado de LDH; se o pH estiver baixo com glicose normal e LDH baixa, o valor do pH constitui, provavelmente, um erro de laboratório.

Amilase

- Razão aumentada entre o líquido e o soro > 1,0; a amilase no líquido pleural pode ser > 5 vezes o LSN para o soro; só deve ser determinada se houver derrame pleural do lado esquerdo
- Pancreatite aguda: pode ser normal no início, aumentando com o passar do tempo
- Pseudocisto pancreático: sempre aumentada, podendo alcançar > 1.000 UI/ℓ
- Também na ruptura esofágica perfurada, úlcera péptica, necrose do intestino delgado (p. ex., oclusão vascular mesentérica); 10% dos casos de câncer metastático
- Determinação das isoenzimas
  - Amilase pancreática na pancreatite aguda e no pseudocisto pancreático
  - A amilase salivar é encontrada na ruptura do esôfago e, em certas ocasiões, no carcinoma de ovário ou pulmão ou no tumor das glândulas salivares
- Outras análises químicas

- ▼ A proteína C reativa variou de 10 a 20 mg/dℓ nos transudatos em comparação com 30 a 40 mg/dℓ nos exsudatos em um pequeno estudo. Os níveis nos derrames parapneumônicos foram mais altos (89 ± 16 mg/dℓ). A razão entre líquido pleural e soro foi de 0,8 ± 0,5 mg/dℓ nos transudatos e de 2,8 ± 0,7 mg/dℓ nos exsudatos
- ▼ Colesterol e triglicerídios
- ▼ Em geral, não se recomenda o uso rotineiro de marcadores tumorais (p. ex., antígeno carcinoembrionário, antígeno associado ao câncer 125 CA 125, fosfatase ácida no câncer de próstata, ácido hialurônico no mesotelioma). O antígeno carcinoembrionário > 10 ng/mℓ é sugestivo, mas não diagnóstico de líquido pleural por neoplasia maligna; habitualmente < 10 ng/m ℓ nos linfomas, sarcomas e mesoteliomas

- ■ Com frequência, são encontrados imunocomplexos (medidos por célula Raji, componente C1q, radioimunoensaio etc.) nos exsudatos devido a colagenoses (LES, AR). A prova de aglutinação do látex mostra resultados falso-positivos com frequência e não deve ser solicitada. Em determinadas ocasiões, a prova de aglutinação do látex para antígenos bacterianos é útil.



RINITE/FARINGITE

DISTÚRBIOS DO NARIZ E DA GARGANTA ASSOCIADOS A RINITE/FARINGITE

RESFRIADO

❑ Definição

- ■ Essa infecção de células epiteliais ciliadas na mucosa nasal resulta em secreção nasal em decorrência do processo inflamatório
- ■ Com mais frequência, resulta de infecção por rinovírus. Outros vírus podem causar rinite, como *Coronavirus,* vírus parainfluenza, adenovírus, enterovírus, vírus influenza e vírus sincicial respiratório.

❑ Quando suspeitar?

- ■ Os sinais/sintomas costumam ser discretos, com congestão nasal, rinite e espirros. Febre, cefaleia, tosse, faringite e mal-estar, quando ocorrem, são habitualmente discretos
- ■ Em geral, os sinais/sintomas desaparecem no decorrer de 7 a 10 dias
- ■ A incidência do resfriado é máxima nos meses mais frios, tipicamente entre setembro e março no Hemisfério Norte
- ■ A ocorrência de secreção nasal purulenta, otite, febre alta ou outros sinais/sintomas sistêmicos graves sugere complicação da infecção ou uma causa diferente de infecção, como *influenza*.

❑ Achados laboratoriais

- ■ Os exames complementares específicos raramente são necessários, mas podem ser solicitados em caso de infecção grave ou complicada. São recomendados *swabs* ou lavados da nasofaringe para exames complementares, quando indicados
- ■ Teste de antígeno direto: disponível para diversos patógenos virais, como vírus influenza e RSV
- ■ Cultura viral: apresenta alta sensibilidade quando as amostras são coletadas e transportadas corretamente
- ■ Testes moleculares: disponíveis para a detecção de vários patógenos virais das vias respiratórias
- ■ Sorologia: não tem nenhuma utilidade.

FARINGITE

❑ Definições

A faringite aguda, ou seja, a inflamação dos tecidos faríngeos e tonsilares posteriores, constitui uma queixa clínica

comum, sobretudo em crianças. Os episódios de faringite aguda são, em sua maioria, doenças infecciosas autolimitadas e relativamente discretas, causadas por patógenos comuns das vias respiratórias superiores. A etiologia varia discretamente de acordo com a idade do paciente e a estação do ano. Todavia, em geral, a infecção viral é a causa mais comum de faringite aguda, tanto em crianças quanto em adultos. Entretanto, em virtude do risco de FR e GN agudas pós-estreptocócicas, a detecção de estreptococos beta-hemolíticos (*Streptococcus pyogenes*) é o foco da maioria dos exames complementares. O diagnóstico específico também pode orientar o uso apropriado ou não uso de antibióticos. A faringite aguda precisa ser diferenciada de outras infecções graves da cabeça e pescoço, como epiglotite, abscesso peritonsilar e abscesso submandibular. A ocorrência de sinais/sintomas graves e sepse, dificuldade na deglutição, sialorreia, aumento do volume do pescoço e outros sinais sugere outros locais de infecção primária ou complicações supurativas locais de faringite bacteriana.

❑ Etiologia

Doença viral

- A infecção respiratória aguda é a causa de morbidade e mortalidade significativas em todo o mundo. Os vírus representam a causa da maioria dessas infecções, e as crianças são as principais acometidas. A maioria dos patógenos virais exibe um padrão sazonal bem definido, sobretudo nos climas temperados, onde a incidência alcança seu valor máximo durante os meses de inverno. Pode haver diferenças nas manifestações clínicas, dependendo do agente, da idade do paciente, do estado de saúde e de outros fatores
- As infecções virais da nasofaringe apresentam-se, em sua maioria, como "resfriado comum", que se manifesta por manifestações discretas, como rinite, congestão nasal, espirros e coriza. Pode-se relatar a ocorrência de faringite discreta e tosse "que faz cócegas". Febre, cefaleia e mal-estar, quando ocorrem, costumam ser discretos. A maioria das infecções virais das vias respiratórias superiores regride por completo depois de 7 a 10 dias. As complicações são incomuns e envolvem otite média, sinusite e exacerbações da doença pulmonar crônica
- Raramente, é necessário estabelecer um diagnóstico específico de faringite viral ou infecção das vias respiratórias superiores; os pacientes podem, em sua maioria, receber tratamento sintomático, com base na apresentação clínica. Quando indicado, o diagnóstico específico pode ser estabelecido por meio de cultura viral ou, mais frequentemente, por teste molecular utilizando um painel de vírus respiratórios. As provas sorológicas não são úteis para o diagnóstico
- As causas virais comuns de faringite primária consistem em adenovírus, enterovírus, rinovírus, HSV, EBV, CMV e vírus influenza e parainfluenza.

Doença bacteriana

- *Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo A (SGA): os SGA provocam infecção em uma minoria significativa (10 a 30%) dos pacientes que procuram assistência médica devido à faringite aguda. A maioria das infecções tem início agudo de faringite, com eritema da mucosa tonsilar e faríngea posterior e exsudato. Com frequência, relata-se a ocorrência de febre, cefaleia e dor abdominal. O exame físico costuma revelar aumento e hipersensibilidade dos linfonodos cervicais anteriores, petéquias no palato e inflamação da úvula. A conjuntivite, a rinorreia, a tosse e os espirros são sintomas incomuns que sugerem outro patógeno
- A escarlatina pode complicar a faringite estreptocócica e caracteriza-se pela formação de um exantema "escarlatiniforme" típico no primeiro ou no segundo dia de febre. A erupção cutânea caracteriza-se por uma textura fina e áspera (semelhante a lixa), pálida e mais intensa nas axilas e dobras cutâneas. O exantema desaparece depois de vários dias, seguido de descamação. A língua "em framboesa", em vermelho-brilhante, pode ser evidente.

❑ Quando suspeitar?

- Foram recomendados vários critérios para prever a probabilidade de infecção por SGA e a necessidade de tratamento antibiótico. Em geral, demonstraram ter melhor valor preditivo negativo do que positivo. Para crianças, foram recomendados os critérios a seguir. Quando existem seis critérios, a probabilidade de cultura positiva para SGA é igual a 75%; essa probabilidade cai para 59% quando apenas cinco critérios

são preenchidos:

- ▼ Idade: 5 a 15 anos
- ▼ Estação: fim do outono, inverno ou início da primavera
- ▼ Eritema, edema e/ou exsudatos da faringe
- ▼ Linfonodos anteriores: hipersensíveis à palpação, aumentados
- ▼ Temperatura: 38,3 a 39,4°C
- ▼ Ausência de sinais e sintomas típicos de acometimento das vias respiratórias superiores por vírus

- ■ Para adultos, os critérios Centor estão listados adiante. A probabilidade de infecção por SGA aumenta com o número de critérios preenchidos: três ou quatro critérios têm valor preditivo positivo até 60%; a ausência ou a existência de um critério têm valor preditivo negativo de 80%
  - ▼ Exsudatos tonsilares
  - ▼ Adenopatia cervical anterior dolorosa à palpação
  - ▼ Febre ou história de febre
  - ▼ Ausência de tosse.

❑ Diagnóstico

- ■ Cultura: a cultura de orofaringe constitui o padrão-ouro para o diagnóstico de faringite por SGA, com sensibilidade de 90 a 95%. A especificidade é muito alta em pacientes com faringite aguda, porém culturas "falso-positivas", em termos de doença ativa, podem ser observadas em portadores crônicos de SGA, ou após terapia bem-sucedida recente. Não são recomendadas culturas para "teste de cura", exceto para pacientes com risco muito elevado de febre reumática aguda
- ■ Detecção direta de antígeno: dispõe-se também de testes antigênicos diretos para a detecção rápida do SGA; todavia, esses ensaios não são tão sensíveis quanto as culturas de faringe. A sensibilidade dos testes antigênicos varia de acordo com a técnica e o *kit* específico utilizado, alternando de 60 a 95%; a especificidade da maioria dos testes ultrapassa 95%. Desse modo, a cultura de amostra de orofaringe deve ser efetuada para confirmar os testes antigênicos negativos, porém não é necessária para confirmar os resultados positivos
- ■ *Testes moleculares:* dispõe-se de um ensaio molecular aprovado pela FDA para a detecção de *S. pyogenes* em amostras de faringe. A sensibilidade do ensaio é de 88 a 95%, com especificidade de 98 a 99,7%. Em virtude de sua elevada sensibilidade e especificidade, os resultados desse teste não necessitam de confirmação de resultados positivos ou negativos.

RINOSSINUSITE AGUDA

❑ Definições

A rinossinusite aguda (RSA) é um distúrbio inflamatório dos tecidos da mucosa nasal e sinusal, que regride em menos de 4 semanas, habitualmente no decorrer de 10 dias. A RSA é mais comumente causada por vírus respiratórios (como rinovírus, vírus parainfluenza e vírus influenza); pode ocorrer superinfecção bacteriana (como *S. pneumoniae, H. influenzae* e *M. catarrhalis*) em 1 a 2% dos adultos com RSA adquirida na comunidade. A superinfecção bacteriana ocorre mais frequentemente em crianças (5 a 10%).

❑ Quando suspeitar?

- ■ Os sinais comuns de RSA não complicada consistem em congestão nasal, secreção purulenta, dor ou plenitude na orelha média, hipersensibilidade à palpação do seio maxilar e tosse
- ■ Tipicamente, a superinfecção bacteriana não complicada regride sem tratamento antibiótico no decorrer de 4 semanas
- ■ Deve-se suspeitar de complicações graves em pacientes com febre alta (> 39°C), cefaleia intensa, alterações visuais, edema periorbital, alteração do estado mental ou outras evidências de extensão da

infecção. Essas infecções exigem encaminhamento urgente do paciente para exames de imagem, coleta de amostras para diagnóstico e consideração de intervenção invasiva

- Os riscos aumentados para RSA grave ou invasiva envolvem imunodeficiência, comprometimento da drenagem sinusal (p. ex., presença de corpo estranho, função ciliar anormal) e irritação da mucosa (p. ex., alergia, abuso de medicamentos intranasais).

❑ Diagnóstico

- No início da infecção da RSA, os achados clínicos não podem ser usados para diferenciar acuradamente os pacientes com infecção viral daqueles que apresentam superinfecção bacteriana
- Como a maioria das infecções virais e bacterianas na RSA regride espontaneamente no decorrer de 10 dias, não se recomenda a realização de exames complementares específicos. Pode ser considerado um teste para vírus influenza se o vírus estiver circulando na comunidade e se a terapia antiviral estiver indicada para o paciente
- Pode-se considerar uma terapia antimicrobiana empírica para pacientes com sintomas que persistem por > 10 dias, pacientes com sintomas graves (p. ex., febre alta durante pelo menos 3 a 4 dias), pacientes com evidências de disseminação intracraniana e aqueles com agravamento dos sintomas após um período de melhora
- Deve-se procurar identificar o patógeno infeccioso em pacientes com doença grave. As culturas de nasofaringe e de garganta carecem de valor para o estabelecimento do diagnóstico. Nas crianças, a aspiração sinusal constitui o método preferido para coleta de amostras; nos adultos, a coleta endoscópica de um seio infectado pode ser usada como método menos invasivo de coleta de amostras. Além das culturas aeróbicas, devem-se efetuar culturas anaeróbicas se houver suspeita de infecção dentária como fonte potencial de infecção.

Leitura sugerida

Chow AW, Benninger MS, Brooks I *et al*. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54:e72–112.

DIFTERIA

❑ Definição

A difteria é causada pela infecção por *Corynebacterium diphtheriae*, um bacilo gram-positivo pleomórfico, produtor de exotoxina. A maioria dos pacientes apresenta doença respiratória ou cutânea.

A doença tem distribuição global e acomete, principalmente, indivíduos não vacinados em regiões subdesenvolvidas e economicamente pobres. Os seres humanos constituem o único reservatório conhecido de *C. diphtheriae*, e a transmissão ocorre por contato com gotículas ou secreções respiratórias de pacientes com lesões mucosas ou cutâneas ativamente infecciosas. Em geral, a difteria ocorre dentro de 1 semana após o contato infeccioso. As lesões em pacientes não tratados podem ser infecciosas por um período de até 6 semanas, e os indivíduos tratados deixam de ser contagiosos dentro de alguns dias. A difteria é uma doença de notificação compulsória, que deve ser notificada aos CDC e órgãos locais de saúde pública.

❑ Quando suspeitar?

- A difteria costuma manifestar-se como doença respiratória. A apresentação comum da doença respiratória consiste em faringite pseudomembranosa, com formação de uma membrana cinzenta de material necrótico na área tonsilar, que pode se estender até superfícies faríngeas posteriores adjacentes. Com frequência, os pacientes queixam-se de faringite e dificuldade de deglutição. Há um risco de deslocamento, com obstrução respiratória, em pacientes com formação de pseudomembrana extensa. A mucosa subjacente é friável e edemaciada. Podem ocorrer adenopatia local e edema tecidual (“pescoço de touro”). É comum a ocorrência de febre baixa, mal-estar ou outros sintomas inespecíficos

- Pode-se observar o desenvolvimento de complicações graves em consequência do efeito da exotoxina sobre outros sistemas orgânicos, habitualmente miocardite ou neuropatia
- A miocardite, que costuma surgir na segunda semana de infecção, pode ser assintomática, porém os defeitos de condução e as arritmias talvez sejam graves
- A neuropatia pode constituir uma complicação precoce ou tardia da infecção. A paralisia de nervo craniano e a neuropatia local constituem complicações iniciais comuns, enquanto a paralisia ocular e a paralisia dos membros ou do diafragma são complicações tardias.

❑ Achados laboratoriais

- Cultura: estabelece o diagnóstico definitivo de difteria aguda. Na difteria respiratória, devem-se coletar *swabs* da nasofaringe e da garganta, como as margens da pseudomembrana. O laboratório deve ser avisado antes do envio das amostras para assegurar a disponibilidade de meios de cultura apropriados. As amostras são semeadas em meios seletivo-diferenciais, como os meios de Tinsdale e de Löeffler modificados, além de meio de cultura de rotina. É preciso testar a *Corynebacterium diphtheriae* quanto à produção de exotoxina utilizando o método de imunodifusão de Elek modificado. A cultura da área acometida é positiva dentro de 12 h em meio de Löeffler (mais lenta em ágar-sangue) (cepa produtora de toxina). Devem sempre ser obtidas culturas de nasofaringe quando houver suspeita de difteria. *Em caso de antibioticoterapia prévia*, *a cultura pode ser negativa, ou o crescimento pode levar vários dias*. Nota: a *Corynebacterium ulcerans* pode causar difteria
- Amplificação de ácido nucleico: foram desenvolvidos testes para a detecção/identificação de *C. diphtheriae*, bem como para o gene responsável pela produção de exotoxina
- Principais exames laboratoriais: podem ser utilizados troponina e outros marcadores cardíacos para identificar a existência de doença cardíaca assintomática ou para avaliar o prognóstico em pacientes com miocardite franca. Pode haver níveis séricos diminuídos de glicose. Com frequência, verificam-se albumina e cilindros na urina; raramente, observa-se sangue
- Hematologia: a contagem de leucócitos pode estar moderadamente elevada (≤ 15.000/μ ℓ).A anemia moderada é comum
- Sorologia (EIA): não tem nenhuma utilidade para o diagnóstico de infecção aguda; todavia, pode ser usada para estudos epidemiológicos. A pesquisa de anticorpos antidiftéricos também pode ser efetuada para avaliar a função imune, comparando soros pré-vacinação e pós-vacinação.

Leitura sugerida

http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/diphtheria.aspx.

Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*. 2001; 344:205–211.

Coyle MB, Lipsky BA. Coryneform bacteria in infectious diseases: clinical and laboratory aspects. *Clin Microbiol Rev*. 1990; 3:227–246.

Kneen R, Dung NM, Hoa NTT *et al*. Clinical features and predictors of diphtheritic cardiomyopathy in Vietnamese children. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:1591–1598.

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS NÃO INFECCIOSOS

RINITE ALÉRGICA

❑ Definição

A rinite pode ser definida como sintomas de irritação nasal, espirros, rinorreia e obstrução nasal de, pelo menos, 1 h de duração por dia, na maioria dos dias. Ocorre, principalmente, em pacientes de 15 a 25 anos de idade.

A rinite alérgica (RA), uma das síndromes de rinite, é uma doença inflamatória crônica das vias respiratórias superiores, que pode ser sazonal ou perene. Na rinite alérgica, costuma-se observar uma relação bem definida com a exposição a alergênios conhecidos – mais frequentemente polens na rinite sazonal e ácaros de poeira doméstica ou animais de estimação na rinite perene. Em geral, a rinite alérgica pode resultar em causas inflamatórias ou não

inflamatórias. Muitos pacientes com rinite alérgica exibem um componente não alérgico (rinite mista). As causas subjacentes de rinite não alérgica são rinite vasomotora, rinite medicamentosa, rinite não alérgica com síndrome eosinofílica nasal e diversos outros distúrbios.

❑ Quando suspeitar?

- A apresentação típica consiste em irritação nasal, espirros, rinorreia e obstrução nasal; esses sintomas podem ser sazonais ou perenes. Os sintomas dominantes podem diferir de um paciente para outro. Observa-se, também, uma ampla variação individual em termos de tolerabilidade dos sintomas nasais. Os sintomas conjuntivais de prurido e aumento do líquido lacrimal também são muito comuns em associação à rinite alérgica
- Foi elaborado um novo sistema de classificação da RA com base na frequência e na gravidade dos sintomas. Frequência: intermitente (< 4 dias/semana ou < 4 semanas consecutivas) *versus* persistente (4 dias/semana e > 4 semanas consecutivas). Quanto à gravidade, a RA pode ser classificada em discreta, moderada a grave, com base nos sintomas de RA que resultam em comprometimento das atividades diárias e no grau dos sintomas.

❑ Achados diagnósticos

O diagnóstico de rinite em um paciente com queixa de problemas das vias respiratórias superiores consiste em obter uma anamnese detalhada e realizar um exame físico complementado com exames essenciais.

- Hematologia: uma contagem elevada indica atopia. A utilidade da eosinofilia e a determinação da IgE total são limitadas no diagnóstico de rinite alérgica, visto que, em certo grau, dependem do tamanho do órgão
- Testes com alergênios específicos: o uso de exames complementares para identificar alergênios responsáveis tem sido associado a melhores resultados no paciente
- Teste cutâneo: quando cuidadosamente realizado por profissional bem treinado, o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (teste cutâneo por puntura [TCP]) constitui um modo seguro de identificar a existência de IgE específica contra o alergênio. O teste cutâneo é útil em pacientes com:
  - Diagnóstico não definido com base na anamnese e no exame físico
  - Sintomas mal controlados, como sintomas nasais persistentes e/ou resposta clínica inadequada aos glicocorticoides nasais
  - Coexistência de asma persistente e/ou sinusite/otite recorrente
  - Rinite ocupacional
- Testes séricos para alergia: os imunoensaios séricos para anticorpos IgE específicos constituem uma melhor alternativa que os TCP para rastreamento. Esses testes para IgE específica mostram-se úteis para alergênios específicos não disponíveis para testes cutâneos, ou quando não é possível realizar um teste cutâneo, visto que o paciente está recebendo tratamento (p. ex., histamina) que suprime a resposta cutânea
- Testes de estimulação com alergênios: pode-se utilizar uma estimulação nasal para a avaliação de reatividade específica e inespecífica. Esse teste não é clinicamente prático e raramente utilizado
- Outros exames: algumas autoridades utilizam a citologia nasal para ajudar a diferenciar a rinite causada por alergia daquela causada por infecção. A coloração de Wright das secreções nasais habitualmente, mas nem sempre, revela um predomínio de eosinófilos nos casos de rinite alérgica. A existência de neutrófilos sugere um processo infeccioso. Outros exames complementares, testes citotóxicos, teste de provocação, neutralização e determinação de IgG específica ou inespecífica não têm utilidade comprovada e são inadequados
  - O diagnóstico por resolução de componente (DRC) é também conhecido como diagnóstico de alergia molecular e consiste no uso de moléculas de alergênio individuais para caracterizar a especificidade da IgE de um paciente. Esse exame é oferecido como painéis de alergênios selecionados, que podem ser usados como ensaios séricos ou como ensaio com base em microanálise de mais de 100 moléculas. O DRC está disponível na Europa e, nos EUA, é apenas usado como ferramenta de pesquisa.

Leitura sugerida

Gentile D, Bartholow A, Valovirta E *et al*. Current and future directions in pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol: In Practice*. 2013; 1:214–226.

Ng ML, Warlow RS, Chrishanthan N *et al*. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systemic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (I). *Clin Exp Allergy*. 2000; 30:1314.

Ng ML, Warlow RS, Chrishanthan N *et al*. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systemic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (II). *Clin Exp Allergy*. 2000; 30:1417.

DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS

❑ Definição

Os distúrbios do equilíbrio acidobásico costumam ser observados em pacientes agudamente enfermos ou pacientes com doenças clínicas e cirúrgicas complicadas. A concentração plasmática de íon hidrogênio (pH^+) é muito baixa (cerca de 40 nmol/ℓ) e mantida constantemente dentro de um estreito intervalo por:

- Excreção de CO_2 pelos pulmões
- Excreção de H^+ pelos rins.

A cada dia, o metabolismo endógeno produz, aproximadamente, 15.000 mmol de CO_2, que são então excretados pelos pulmões. De modo semelhante, a dieta normal gera 50 a 100 mmol de H^+ por dia, provenientes, em sua maior parte, do metabolismo dos aminoácidos que contêm enxofre. A manutenção de um nível estável de H^+ é necessária para a função celular normal, visto que pequenas flutuações nas concentrações de H^+ têm efeitos importantes sobre a atividade das enzimas celulares. Existe uma faixa relativamente estreita de concentração extracelular de H^+ (16 a 160 nmol/ℓ: pH 7,8 a 6,8), que é compatível com a vida. As alterações do H^+ não são lineares; assim, a medida do pH mascara a magnitude dos distúrbios acidobásicos.

SISTEMAS TAMPÃO (BICARBONATO-ÁCIDO CARBÔNICO)

- Esse tampão tem uma concentração máxima no sangue e também desempenha um importante papel na regulação acidobásica. O ácido carbônico (CO_2) é um gás ácido volátil e hidrossolúvel. Difunde-se com facilidade das células para o sangue, no qual se combina com água para produzir ácido carbônico, que sofre dissociação imediata em íons bicarbonato e hidrogênio
- O pH, o HCO_3^- e a $P_{CO}2$ são relacionados pela equação:

$$pH = pK - [HCO_3^-/(0{,}03 \times pCO_3)]$$

em que pK é definido como o pH no qual há concentrações iguais de HCO_3^- e H_2CO_3 ($P_{CO}2$ de 0,03%)

- As concentrações normais de HCO_3^- e H_2CO_3 no sangue encontram-se em uma razão de 20:1, com pK de 6,1. Esse excesso de base HCO_3^-, com a volatilidade do CO_2, é responsável pela capacidade de evitar o acúmulo excessivo de ácido. Os pulmões, por meio da perda de CO_2, são responsáveis pela capacidade final de tamponamento. O bicarbonato é regulado pelos rins, e o CO_2, pelos pulmões. Além disso, a razão entre HCO_3^- e H_2CO_3 é que determina o pH
- Os laboratórios medem diretamente o pH e a $P_{CO}2$ e calculam o HCO_3 utilizando a equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pH\ arterial = 6{,}1 + \log[(HCO_3) + (0{,}03 \times P_{CO}2)]$$

em que 6,1 é a constante de dissociação para o CO_2 em solução aquosa, e 0,03 é uma constante para a solubilidade do CO_2 no plasma a 37°C.

SISTEMAS RESPIRATÓRIO E METABÓLICO NA REGULAÇÃO ACIDOBÁSICA

❑ Sistema respiratório

- O CO_2 arterial é influenciado pela frequência ventilatória; considera-se a $P_{CO}2$ o componente respiratório do sistema tampão bicarbonato-CO_2. Como o CO_2 é o produto final do metabolismo aeróbico, convém um tamponamento contínuo de CO_2 para a regulação do pH
- A $P_{CO}2$ arterial representa um equilíbrio entre a produção tecidual de CO_2 e a sua eliminação pulmonar. A elevação da $P_{CO}2$ costuma indicar hiperventilação. Isso resulta em acidose respiratória (hipoventilação) ou alcalose respiratória (hiperventilação)
- A frequência respiratória pode alterar o pH arterial em minutos.

❑ Sistema metabólico (renal)

- Quando os níveis de H^+ desviam-se do normal, a resposta dos rins consiste em reabsorção e secreção de hidrogênio, bicarbonato e outros íons para regular o pH do sangue. Pode haver desenvolvimento de acidose metabólica; o H^+ acumula-se ou ocorre perda de íons bicarbonato. Pode ocorrer alcalose metabólica em consequência da perda de H^+ ou aumento do bicarbonato
- Diferentemente do sistema respiratório, o sistema renal necessita de horas a dias para afetar significativamente o pH, alterando a excreção de bicarbonato.

COMO ANALISAR OS DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS

Ao analisar os distúrbios acidobásicos (Tabela 8.2), é preciso ter em mente vários pontos:

- A determinação do pH e a gasometria arterial devem ser realizadas, de preferência, com sangue arterial. O sangue venoso não é útil para avaliar a oxigenação ou a perfusão inadequada, porém oferece uma estimativa do estado acidobásico. O pH venoso é cerca de 0,03 a 0,04 mais baixo do que o do sangue arterial, e a pressão de CO_2 ($P_{CO}2$) normalmente é cerca de 3 a 4 mm mais alta
- As amostras de sangue devem ser imediatamente conservadas em gelo; um atraso de até mesmo alguns minutos leva a resultados errados, sobretudo se a contagem de leucócitos estiver alta
- A determinação dos eletrólitos, do pH e dos gases arteriais deve ser realizada em amostras de sangue obtidas simultaneamente, visto que o estado acidobásico pode ser muito instável (Tabela 8.3)
- Com frequência, são indicadas determinações repetidas, devido a desenvolvimento de complicações, efeito do tratamento e outros fatores
- Os distúrbios acidobásicos estão frequentemente mistos, e não na forma pura. Esses distúrbios mistos podem representar doenças de ocorrência simultânea e complicações superpostas ao distúrbio primário ou ao efeito do tratamento
- As alterações observadas nas formas crônicas podem ser notavelmente diferentes das que ocorrem nas formas agudas
- Na avaliação da hipoxemia, é também necessário conhecer a Hb ou hematócrito do paciente e saber se estava respirando ar ambiente ou oxigênio no momento da coleta da amostra

Tabela 8.2 Alterações acidobásicas metabólicas e respiratórias no sangue.

	pH	P_{CO2}	HCO_3^-
Acidose			
Metabólica aguda	D	N	D
Metabólica compensada	N	D	D

Respiratória aguda	D	A	N
Respiratória compensada	N	A	A
Alcalose			
Metabólica aguda	A	N	A
Metabólica crônica	A	A	A
Respiratória aguda	A	D	N
Respiratória compensada	N	D	D

D = diminuição; A = aumento; N = normal.

- Não é possível interpretar a gasometria arterial sem informações clínicas sobre o paciente
- A compensação renal de um distúrbio respiratório é mais lenta (3 a 7 dias), porém mais bem-sucedida do que a compensação respiratória de um distúrbio metabólico. No entanto, não compensa completamente a pressão arterial de CO_2 ($Pa_{CO}2$) > 65 mmHg, a não ser que exista outro estímulo para a retenção de HCO_3. O mecanismo respiratório responde rapidamente, mas só consegue eliminar CO_2 suficiente para equilibrar a acidose metabólica mais leve (Tabela 8.4)
- Um pH normal não garante a ausência de distúrbio acidobásico se a $P_{CO}2$ não for conhecida
- Um nível anormal de HCO_3 indica um problema metabólico, e não respiratório (Tabela 8.5; Figuras 8.2 e 8.3)
- A diminuição de HCO_3^- indica acidose metabólica

Tabela 8.3 Valores dos eletrólitos séricos ilustrativos em vários distúrbios.

Condição	pH	HCO_3^- (mEq/ℓ)	Potássio (mEq/ℓ)	Sódio (mEq/ℓ)	Cloreto (mEq/ℓ)
Normal	7,35 a 7,45	24 a 26	3,5 a 5,0	136 a 145	100 a 106
Acidose metabólica					
Acidose diabética	7,2	10	5,6	122	80
Jejum	7,2	16	5,2	142	100
Diarreia intensa	7,2	12	3,2	128	96
Acidose hiperclorêmica	7,2	12	5,2	142	116
Doença de Addison	7,2	22	6,5	111	72
Nefrite	7,2	8	4,0	129	90
Nefrose	7,2	20	5,5	138	113
Alcalose metabólica					
Vômito	7,6	38	3,2	150	94
Obstrução pilórica	7,6	58	3,2	132	42
Obstrução duodenal	7,6	42	3,2	138	49
Acidose respiratória	7,1	30	5,5	142	80
Alcalose respiratória	7,6	14	5,5	136	112

Tabela 8.4 Resumo dos distúrbios acidobásicos puros e mistos.

	pH diminuído	pH normal	pH aumentado
Aumento da P_{CO_2}	Acidose respiratória com ou sem alcalose metabólica incompletamente compensada ou acidose metabólica coexistente	Acidose respiratória e alcalose metabólica compensada	Alcalose metabólica com acidose respiratória incompletamente compensada ou acidose respiratória coexistente
P_{CO_2} normal	Acidose metabólica	Normal	Alcalose metabólica
Diminuição da P_{CO_2}	Acidose metabólica com alcalose respiratória incompletamente compensada ou alcalose respiratória coexistente	Alcalose respiratória e acidose metabólica compensada	Alcalose respiratória com ou sem acidose metabólica incompletamente compensada ou alcalose metabólica coexistente

Dados de Friedman HH. *Problem-Oriented Medical Diagnosis,* 3rd ed. Boston, MA: Little, Brown; 1983.

- O aumento de HCO_3^- indica alcalose metabólica
- A acidose respiratória está associada a uma $P_{CO}2 > 45$ mmHg
- A alcalose respiratória está associada a uma $P_{CO}2 < 35$ mmHg
- Por conseguinte, a acidose metabólica e respiratória mista caracteriza-se por pH baixo, HCO_3^- baixo e $P_{CO}2$ alta
- A alcalose metabólica e respiratória mista caracteriza-se por pH elevado, HCO_3^- elevado e $P_{CO}2$ baixa
- Na acidose metabólica grave, a compensação respiratória é limitada pela incapacidade de hiperventilar para reduzir a $P_{CO}2$ abaixo de cerca de 15 mmHg; além disso, pequenos incrementos do H^+ produzem alterações desastrosas do pH e do prognóstico; desse modo, os pacientes com distúrbios pulmonares (p. ex., DPOC, fraqueza neuromuscular) são muito vulneráveis, visto que não são capazes de compensar pela hiperventilação. Na alcalose metabólica, a compensação respiratória é limitada pela retenção de CO_2, que raramente provoca uma $P_{CO}2 > 50$ a 60 mmHg (já que o aumento do CO_2 e a hipoxemia estimulam acentuadamente a respiração); em consequência, o pH não volta ao normal (Tabela 8.6).
- ***Excesso de base (EB)***
- Hipoteticamente, o EB "corrige" o pH para 7,40, "ajustando" inicialmente a $P_{CO}2$ para 40 mmHg, o que possibilita a comparação do HCO_3^- resultante com o valor normal nesse pH (24 mmol/ℓ). Normal = –2 a +2 mmol/ℓ

Tabela 8.5 Resposta compensatória imediata e tardia aos distúrbios acidobásicos.

Anormalidade acidobásica	Resposta imediata (pelos pulmões)	Resposta tardia (pelos rins)
Alcalose respiratória	↑P_{CO_2} pela diminuição da ventilação	Excreção de ↓HCO_3^- ↓ Excreção de ácido
Acidose respiratória	↓P_{CO_2} pelo aumento da ventilação	Retenção de ↑HCO_3^- ↑ Excreção de ácido
Alcalose metabólica	↑P_{CO_2} pela diminuição da ventilação	Excreção de ↓HCO_3^- ↓ Excreção de ácido
Acidose metabólica	↓P_{CO_2} pelo aumento da ventilação	Retenção de ↑HCO_3^- ↑ Excreção de ácido

↑, aumento; ↓, diminuição.

Tabela 8.6 Alteração primária e mecanismos compensatórios na resposta tardia e nível de cloreto nos distúrbios acidobásicos.

	Alteração primária	Mecanismo compensatório	Resposta tardia (renal)	Cl–
Alcalose respiratória	↓ P_{CO_2}	Nenhum	↓ HCO_3^- de 3 a 5 mmol/ℓ para cada 10 mmHg de ↑ P_{CO_2}	↑
Acidose respiratória	↑ P_{CO_2}	↑HCO_3^- de 1 mmol/ℓ a cada 10 mmHg de ↑P_{CO_2}	↑ HCO_3^- de 3 a 5 mmol/ℓ para cada 10 mmHg de ↑ P_{CO_2}	↓
Alcalose metabólica	↑ HCO_3^-	↑P_{CO_2} de 3 a 5 mmHg para cada 10 mmol/ℓ de ↑HCO_3^-	↓ Excreção de HCO_3^- ↓ Excreção de ácido	↓
Acidose metabólica com aumento do hiato aniônico	↓ HCO_3^-	↓P_{CO_2} de 1,0 a 1,3 mmHg para cada 1 mmol/ℓ de ↑HCO_3^-	↑ Retenção de HCO_3^- ↑ Excreção de ácido	Nenhuma alteração
Acidose metabólica com hiato aniônico normal	↓ HCO_3^-	2 alterações de P_{CO_2} para cada alteração do pH após a casa decimal (p. ex., se pH = 7,25, P_{CO_2} = 25 ± 2)		↑
Alcalose respiratória	↓ P_{CO_2}	Aguda: nenhum Crônica: ↓HCO_3^- de 3 a 5 mmol/ℓ para cada 10 mmHg de ↑P_{CO_2}		↑
Acidose respiratória	↑ P_{CO_2}	Aguda: ↑HCO_3^- de 1 mmol/ℓ para cada 10 mmHg de ↑P_{CO_2} Crônica: ↑HCO_3^- de 3 a 5 mmol/ℓ para cada 10 mmHg de ↑P_{CO_2}		↓
Alcalose metabólica	↑ HCO_3^-	↑P_{CO_2} de 3 a 5 mmHg para cada 10 mmol/ℓ de ↑HCO_3^-		↓
Acidose metabólica com aumento do hiato aniônico	↓ HCO_3^-	↓P_{CO_2} de 1,0 a 1,3 mmHg para cada 1 mmol/ℓ de ↓HCO_3^-		Nenhuma alteração
Acidose metabólica com hiato aniônico normal	↓ HCO_3^-	2 alterações de P_{CO_2} para cada alteração do pH após a casa decimal(p. ex., se pH = 7,25, P_{CO_2} = 25 ± 2)	Acidose metabólica hiperclorêmica	↑

↑, aumento; ↓, diminuição.

- O EB pode ser calculado por valores determinados de pH e HCO_3^- por meio da seguinte fórmula:

$$EB\ (mmol/\ell) = HCO_3^- + 10\ (7{,}40 - pH) - 24$$

- Um EB negativo indica depleção de HCO_3^-. Não distingue o distúrbio primário do distúrbio compensatório.

ALCALOSE RESPIRATÓRIA

- Define-se alcalose respiratória como uma diminuição da $P_{CO}2$ de < 38 mmHg.

❑ Causada por hiperventilação

- Distúrbios do SNC (p. ex., infecção, tumor, traumatismo, AVE, ansiedade-hiperventilação)
- Hipoxia (p. ex., grandes altitudes, desequilíbrio ventilação-perfusão, EP)
- Cardiovascular (p. ex., ICC, hipotensão)
- Doença pulmonar (p. ex., pneumonia, embolia pulmonar, asma, pneumotórax)
- Substâncias (p. ex., intoxicação por salicilato, metilxantinas, agonistas beta-adrenérgicos)
- Metabólicas (p. ex., acidose [diabética, renal, láctica], cirrose, insuficiência hepática)
- Outras causas (p. ex., febre, gravidez, sepse por microrganismos gram-negativos, dor)
- Hiperventilação mecânica, derivação cardiopulmonar.

❑ Achados diagnósticos

- Hipocapnia aguda: habitualmente, apenas uma diminuição modesta das concentrações plasmáticas de HCO_3^-, devido à conversão em CO_2e alcalose acentuada
- Hipocapnia crônica: em geral, apenas um pH alcalino leve (habitualmente não > 7,55).

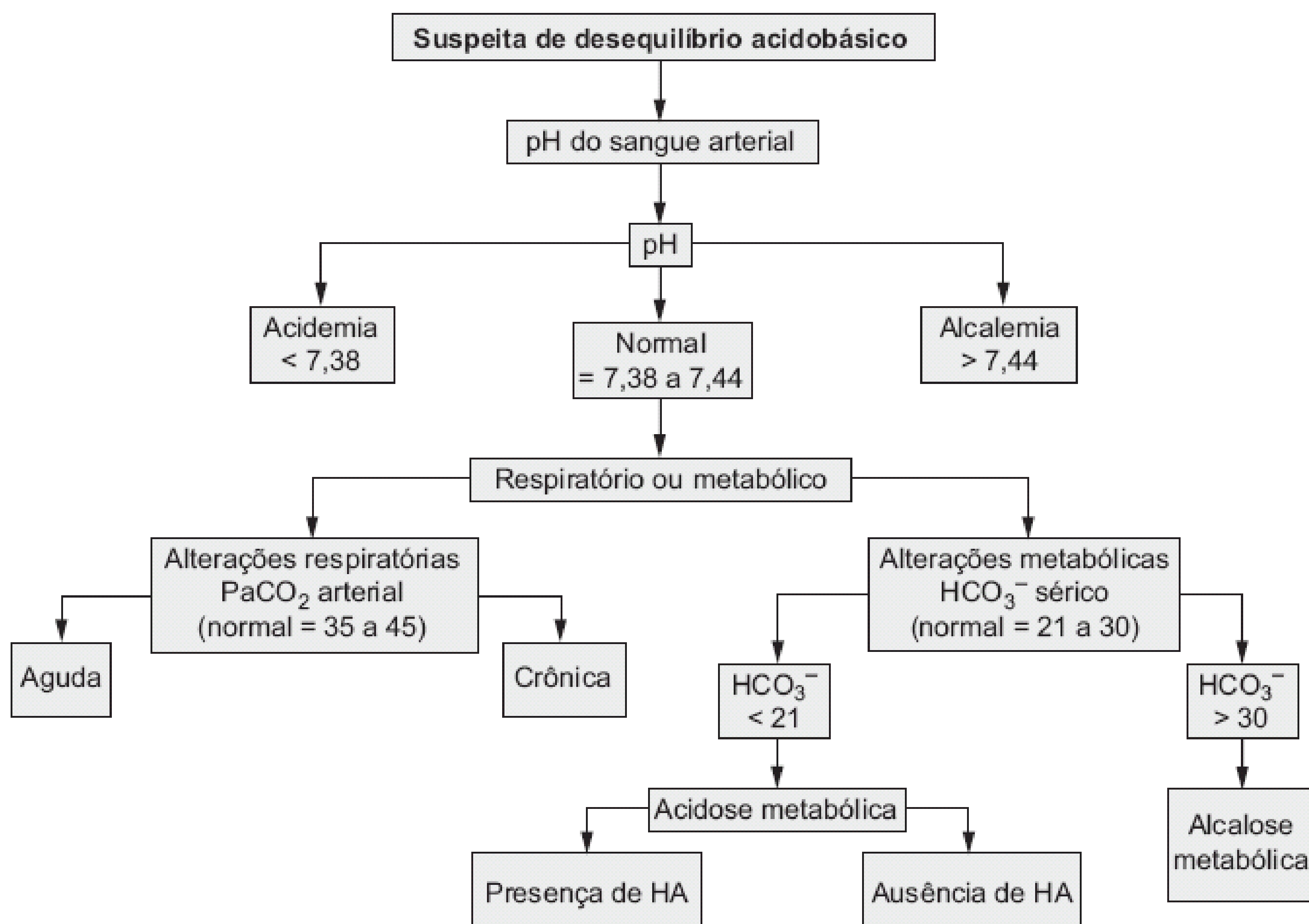


Figura 8.2 Algoritmo para o desequilíbrio acidobásico e hiato aniônico (HA).

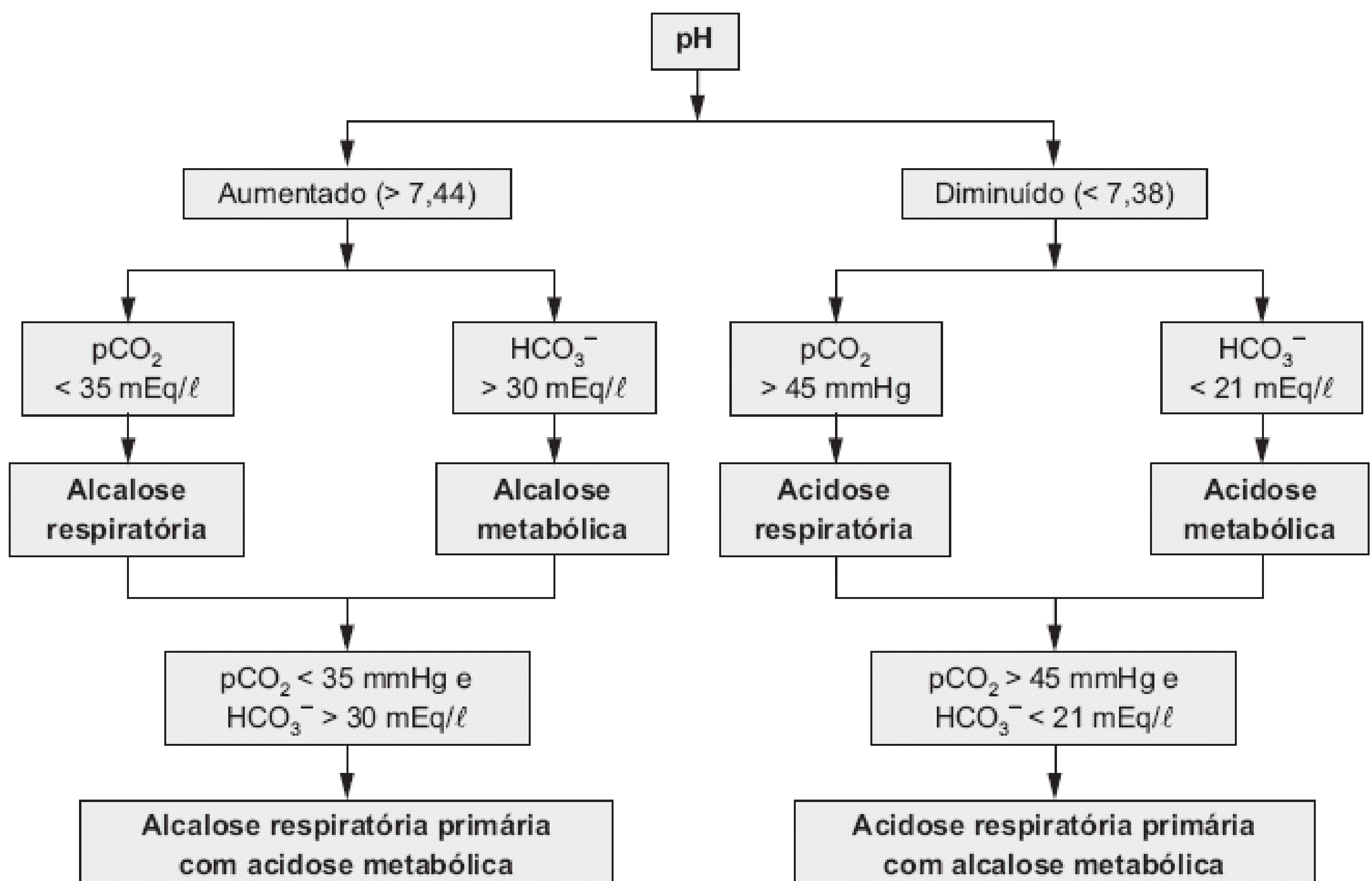


Figura 8.3 Algoritmo ilustrando os efeitos das alterações acidobásicas metabólicas e respiratória no sangue.

ACIDOSE RESPIRATÓRIA

- Os achados laboratoriais diferem nos distúrbios agudos e crônicos.

❑ Acidose respiratória aguda

Causada por diminuição da ventilação alveolar, o que compromete a excreção de CO_2:

- Cardiopulmonar (p. ex., pneumonia, pneumotórax, edema pulmonar, aspiração de corpo estranho, laringospasmo, broncospasmo, ventilação mecânica, parada cardíaca)
    - Depressão do SNC (p. ex., anestesia geral, substâncias, traumatismo encefálico, infecção)
    - Neuromuscular (p. ex., síndrome de Guillain-Barré, hipopotassemia, crise miastênica)
    - A acidose é intensa (pH 7,05 a 7,10), porém a concentração de HCO_3^- é de apenas 29 a 30 mmol/ℓ
    - A acidose mista grave é comum na parada cardíaca, quando a insuficiência respiratória e circulatória provoca acidose respiratória acentuada e acidose láctica intensa.

❑ Acidose respiratória crônica

- Causada por distúrbios obstrutivos ou restritivos crônicos:
    - Doença neurológica (p. ex., poliomielite)
    - Doença muscular (p. ex., miopatia)
    - Distúrbio do SNC (p. ex., tumor cerebral)
    - Restrição torácica (p. ex., musculoesquelética, esclerodermia, síndrome de Pickwick)
    - Doença pulmonar (p. ex., pneumonia prolongada, hipoventilação alveolar primária)
    - A acidose não costuma ser grave
    - É preciso estar atento aos distúrbios acidobásicos mistos de ocorrência comum (p. ex., acidose respiratória crônica com hipercapnia aguda superposta em decorrência de infecção aguda, como bronquite ou pneumonia)

- A alcalose metabólica superposta (p. ex., devido a diuréticos ou a vômitos) pode exacerbar a hipercapnia.

ALCALOSE METABÓLICA

Trata-se de um distúrbio complexo: o principal evento consiste em perda de H^+ ou ganho de HCO_3^-. A alcalose é rapidamente corrigida por mecanismos compensatórios, a não ser que alguns fatores estejam atuando para manter a alcalose.

Causas

- Perda de ácido:
  - Vômitos, aspiração gástrica, fístula gastrocólica
  - Diarreia na mucoviscidose (raramente)
  - Adenoma viloso do cólon
  - Acidúria secundária à depleção de potássio
- Excesso de bile causado pela administração de:
  - Antiácidos absorvíveis (p. ex., bicarbonato de sódio; síndrome de leite-álcali)
  - Sais de ácidos fracos (p. ex., lactato de sódio, citrato de sódio ou potássio)
  - Algumas dietas vegetarianas
  - Citrato devido a transfusões maciças de sangue
- Depleção de potássio (que provoca a entrada de sódio e H^+ nas células):
  - Perda GI (p. ex., diarreia crônica)
  - Falta de aporte de potássio (p. ex., anorexia nervosa, soluções IV sem suplementação de potássio para tratamento de vômitos ou no período pós-operatório)
  - Diurese (p. ex., mercuriais, tiazídicos, diurese osmótica)
  - Depleção de volume extracelular e depleção de cloreto
  - Desidratação, redução do volume intracelular, com consequente estimulação da aldosterona, causando excreção de potássio e H^+
  - Todas as formas de excesso de mineralocorticoides (p. ex., aldosteronismo primário, síndrome de Cushing, administração de esteroides, grandes quantidades de alcaçuz), causando excreção de potássio e de H^+
  - Depósito de glicogênio
  - Alcalose crônica
  - Nefropatia com perda de potássio
  - A hipoproteinemia em si pode causar alcalose não respiratória. A albumina diminuída de 1 g/dℓ provoca uma elevação média do bicarbonato padrão de 3,4 mmol/ℓ, um excesso de base aparente de +3,7 mmol/ℓ e diminuição do HA de, aproximadamente, 3 mmol/ℓ.

Achados diagnósticos

- O pH sérico está aumentado (> 7,60 na alcalemia grave)
- O nível plasmático total de CO_2 está elevado (bicarbonato > 30 mmol/ℓ)
- A PCO_2 está normal ou discretamente aumentada
- O pH e o bicarbonato séricos estão acima dos valores previstos pela PCO_2 (pelo nomograma)
- A hipopotassemia constitui um achado quase constante e a principal ameaça na alcalose metabólica
- O nível sérico diminuído de cloreto é relativamente menor do que o nível de sódio
- Pode haver aumento da ureia

- O pH urinário é > 7,0 (≤ 7,9) se a depleção de potássio não for acentuada e se não houver deficiência concomitante de sódio (p. ex., vômitos). Na hipopotassemia grave (< 2,0 mmol/ℓ), a urina pode ser ácida na alcalose sistêmica
- Os pacientes com acidose metabólica podem apresentar depleção de volume e podem responder ao cloreto, ou apresentam expansão de volume e resistência ao cloreto
- Quando o nível de cloreto na urina é baixo (< 10 mmol/ℓ), e o paciente responde à administração de cloreto, as causas mais prováveis consistem em perda de suco gástrico, tratamento com diuréticos ou alívio rápido de hipercapnia crônica. A reposição de cloreto é concluída quando o nível de cloreto na urina continua > 40 mmol/ℓ
- Quando o nível de cloreto na urina está elevado (20 mmol/ℓ), e o paciente não responde ao tratamento com NaCl, a causa consiste, mais provavelmente, em hiperadrenalismo ou deficiência grave de potássio
- Os mapas acidobásicos (Figura 8.4) representam uma solução gráfica da equação de Henderson-Hasselbalch, que prevê o valor de HCO_3^- para cada conjunto de coordenadas de pH/PCO_2. Além disso, possibilitam uma avaliação da consistência da GA e determinações por analisadores automáticos, visto que podem determinar o conteúdo total de CO_2, do qual 95% consistem em HCO_3^-
- Esses mapas contêm faixas que mostram o intervalo de probabilidade de 95% dos valores para cada distúrbio. Se a coordenada pH/PCO_2 estiver fora da faixa de confiança de 95%, o paciente apresenta pelo menos dois distúrbios acidobásicos
- Esses mapas são úteis sobretudo quando não há suspeita clínica de distúrbios acidobásicos. Se as coordenadas estiverem dentro de uma faixa, isso não é garantia de um distúrbio acidobásico simples.

ACIDOSE METABÓLICA

❑ Com hiato aniônico aumentado (HA > 15 mmol/ℓ)

- Acidose láctica: causa mais comum de acidose metabólica com aumento do HA (frequentemente > 25 mmol/ℓ) (ver seção adiante, "Acidose láctica")
- Insuficiência renal (HA < 25 mmol/ℓ)

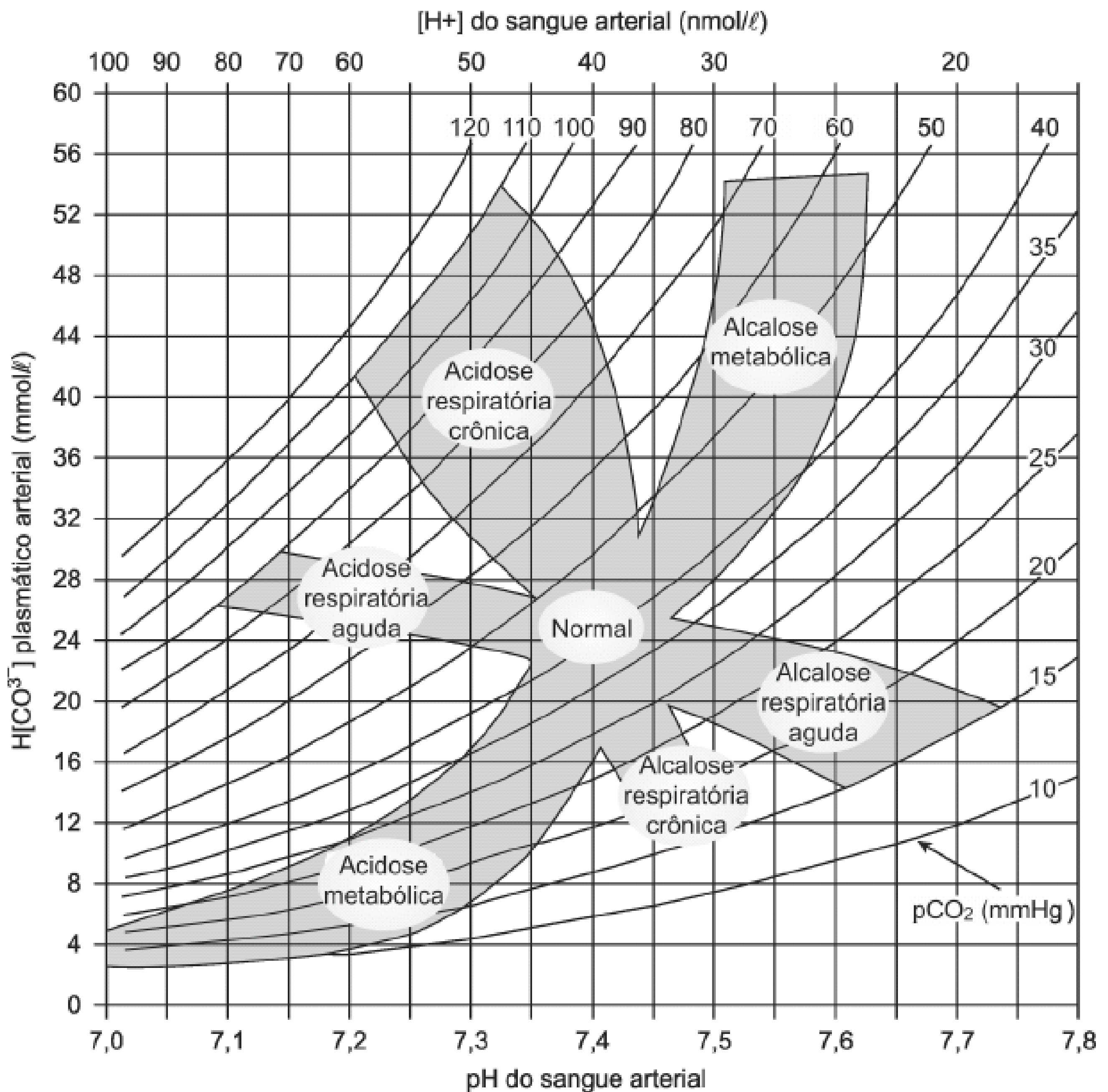


Figura 8.4 Mapa acidobásico. Os valores demarcados para cada distúrbio representam uma faixa de probabilidade de 95% de cada distúrbio puro. As coordenadas localizadas fora dessas zonas sugerem distúrbios acidobásicos mistos.

- Cetoacidose
  - DM (HA frequentemente > 25 mmol/ℓ)
  - Associada a abuso de álcool etílico (hiato aniônico frequentemente 20 a 25 mmol/ℓ)
  - Inanição (HA habitualmente 5 a 10 mmol/ℓ)
- Substâncias
  - Intoxicação por salicilato (HA frequentemente de 5 a 10 mmol/ℓ; mais elevado em crianças)
  - Intoxicação por metanol (HA frequentemente > 20 mmol/ℓ)
  - Intoxicação por etilenoglicol (HA frequentemente > 20 mmol/ℓ)
  - Para-aldeído (HA frequentemente > 20 mmol/ℓ).

❑ Com hiato aniônico normal: acidose metabólica hiperclorêmica

Nível sérico diminuído de potássio

- Acidose tubular renal (ATR)
- Adquirida (p. ex., substâncias, hipercalcemia)
- Hereditária (p. ex., cistinose, doença de Wilson)

- Inibidores da anidrase carbônica (p. ex., acetazolamida, mafenida)
- Perda aumentada de líquidos corporais alcalinos (p. ex., diarreia, perda de líquidos pancreáticos ou biliares)
- Desvio ureteral (p. ex., bexiga ou ureter ileal, ureterossigmoidostomia).

Nível sérico normal ou elevado de potássio

- Hidronefrose
- Insuficiência renal inicial
- Administração de HCl (p. ex., cloreto de amônio)
- Hipoadrenalismo (difuso, zona glomerulosa ou hiporreninemia)
- Resistência renal à aldosterona
- Intoxicação por enxofre.

❑ Achados diagnósticos

- O pH sérico está diminuído (< 7,3)
- O nível plasmático total de CO_2 está diminuído; < 15 mmol/ℓ descarta quase certamente a possibilidade de alcalose respiratória
- O nível sérico de potássio está frequentemente aumentado; está diminuído na ATR, na diarreia ou na inibição da anidrase carbônica; além disso, ocorre aumento do cloreto sérico
- A azotemia sugere acidose metabólica em consequência de insuficiência renal
- A urina é acentuadamente ácida (pH 4,5 a 5,2) se a função renal estiver normal
- Na avaliação de distúrbios acidobásicos, deve-se calcular o hiato aniônico (ver discussão anterior).

ACIDOSE LÁCTICA

- Indica hipoperfusão aguda e hipoxia tecidual
- Deve ser considerada em qualquer acidose metabólica com aumento do HA (> 15 mmol/ℓ)
- O diagnóstico é confirmado pela exclusão de outras causas de acidose metabólica e por níveis séricos de lactato ≥ 5 mmol/ ℓ (limite superior da normalidade = 1,6 para o plasma e 1,4 para o sangue total). Observa-se uma considerável variação na literatura sobre os limites do lactato sérico e do pH para definir a acidose láctica
- Na acidose láctica, o aumento do HA costuma ser maior do que a diminuição do HCO_3^-, diferentemente da CAD, em que o aumento do HA é idêntico à diminuição de HCO_3^-
- Exclusão de outras causas por:
    - Níveis séricos normais de creatinina e ureia (o aumento do ácido acetoacético [mas não do ácido beta-hidroxibutírico] provocam uma elevação falsa da creatinina por ensaio colorimétrico)
    - Hiato osmolar < 10 mOsm/ℓ
    - Reação do nitroprussiato negativa (o teste do nitroprussiato para cetoacidose mede o ácido acetoacético, mas não o ácido beta-hidroxibutírico; por conseguinte, o teste de cetonas no sangue pode ser negativo na CAD)
    - Urina negativa para cristais de oxalato de cálcio
    - Ausência de ingestão conhecida de substâncias tóxicas
    - Achados laboratoriais causados por doenças subjacentes (p. ex., DM, insuficiência renal)
- Exames laboratoriais para monitoramento da terapia:
    - pH arterial, $P_{CO}2$, HCO_3^-, eletrólitos séricos a cada 1 a 2 h até que o paciente esteja estável
    - Determinação dos eletrólitos na urina a cada 6 h

- Distúrbios metabólicos ou respiratórios associados ou compensatórios (p. ex., hiperventilação ou alcalose respiratória) podem resultar em pH normal
- O tipo A é causado por hipoxia tecidual (p. ex., hemorragia aguda, anemia grave, choque, asfixia), corrida em maratona e crises convulsivas

- O tipo B sem hipoxia tecidual é causado por:
  - Distúrbios comuns (p. ex., DM, uremia, doença hepática, infecções, neoplasias malignas, alcaloses)
  - Fármacos e toxinas (p. ex., etanol, metanol, etilenoglicol, salicilato, metformina)
  - Defeitos enzimáticos hereditários (p. ex., acidemia metilmalônica, acidúria propiônica, defeitos na oxidação de ácidos graxos, deficiência de piruvato desidrogenase, deficiência de piruvato carboxilase, deficiência múltipla de carboxilase e doença de armazenamento de glicogênio do tipo I)
  - Outros (p. ex., inanição, síndrome do intestino curto)
  - Com o quadro clínico típico (início agudo após náuseas e vômitos, estado alterado de consciência, hiperventilação, alta mortalidade)
  - Diminuição do nível sérico de bicarbonato
  - pH sérico baixo, habitualmente 6,98 a 7,25
  - Aumento do nível sérico de potássio, frequentemente 6 a 7 mmol/ℓ
  - Nível sérico de cloreto normal ou baixo, com aumento do HA
  - Aumento do nível sérico de fósforo. Uma razão fósforo-creatinina superior a 3 indica acidose láctica isolada ou como componente de outra acidose metabólica
  - A contagem de leucócitos está elevada (ocasionalmente para níveis leucemoides)
  - O aumento do nível sérico de ácido úrico é frequente (até 25 mg/dℓ na acidose láctica)
  - Aumento dos níveis séricos de AST, LDH e fósforo.

DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS MISTOS

- Os distúrbios acidobásicos mistos sempre devem ser interpretados com a ajuda de dados clínicos e outros achados laboratoriais.

❑ Acidose respiratória com acidose metabólica

- A acidemia pode ser extrema com:
  - pH < 7,0 (H^+ > 100 mmol/ℓ)
  - HCO_3^- < 26 mmol/ℓ. A incapacidade do HCO_3^- de aumentar ≥ 3 mmol/ℓ para cada 10 mmHg de elevação da $P_{CO}2$ sugere acidose metabólica com acidose respiratória
  - Exemplos: edema pulmonar agudo, parada cardiopulmonar (acidose láctica devido à anoxia tecidual e retenção de CO_2 em consequência de hipoventilação alveolar)
  - Acidose metabólica leve superposta à hipercapnia crônica, causando supressão parcial de HCO_3^-, pode ser indistinguível da adaptação à hipercapnia isolada.

❑ Acidose respiratória com alcalose metabólica

- A diminuição ou a ausência de cloreto na urina indicam que a alcalose metabólica sensível ao cloreto faz parte do quadro
- No contexto clínico da acidose respiratória, porém com pH sanguíneo normal e/ou HCO_3^- acima do previsto, pode haver alcalose metabólica como complicação
- Exemplos: doença pulmonar crônica com retenção de CO_2 e ocorrência de alcalose metabólica em consequência da administração de diuréticos, vômitos intensos ou melhora súbita da ventilação (alcalose metabólica "pós-hipercapnia").

- **Acidose metabólica com alcalose respiratória**
  - O pH pode estar normal ou diminuído
  - A hipocapnia continua sendo inapropriada para o nível diminuído de HCO_3^- durante várias horas ou mais
  - Exemplos: correção rápida de acidose metabólica grave, intoxicação por salicilatos, sepse por microrganismos gram-negativos e alcalose respiratória inicial com desenvolvimento subsequente de acidose metabólica. A acidose metabólica primária com alcalose respiratória primária e aumento do hiato aniônico é característica da intoxicação por salicilatos na ausência de uremia e CAD.

- **Alcalose metabólica com alcalose respiratória**
  - A alcalemia acentuada com diminuição da $P_{CO}2$ e aumento do HCO_3^- confirmam o diagnóstico
  - Exemplos: insuficiência hepática com hiperventilação mais administração de diuréticos ou vômitos intensos; alcalose metabólica com estimulação da ventilação (p. ex., sepse, embolia pulmonar, ventilação mecânica), que causa alcalose respiratória.

- **Acidose respiratória aguda e crônica**
  - Pode-se suspeitar de sua ocorrência quando o nível de HCO_3^- encontra-se na faixa intermediária entre acidose respiratória aguda e crônica (achados semelhantes na acidose respiratória crônica com acidose metabólica superposta ou acidose respiratória aguda com alcalose metabólica superposta)
  - Exemplos: hipercapnia crônica com deterioração aguda da função pulmonar, o que causa elevação adicional da $P_{CO}2$.

- **Coexistência de acidose metabólica do tipo hiperclorêmico e aumento do hiato aniônico**
  - Pode-se suspeitar de sua ocorrência pelo nível plasmático do HCO_3^-, que é mais baixo do que aquele explicado pelo aumento de ânions (p. ex., HA = 16 mmol/ℓ e HCO_3^- =5 mmol/ℓ)
  - Exemplos: uremia e ATR proximal, acidose láctica com diarreia e administração excessiva de NaCl a um paciente com acidose orgânica.

- **Coexistência de alcalose metabólica e acidose metabólica**
  - Pode-se suspeitar de sua ocorrência pelos valores acidobásicos, que são normais demais para o quadro clínico
  - Exemplos: vômitos que causam alcalose, mais diarreia com perda de bicarbonato, o que causa acidose.



DADOS IMPORTANTES

- *Embolia pulmonar:* há alcalose respiratória discreta a moderada, a não ser que ocorra morte súbita. Com frequência, o grau de hipoxia correlaciona-se com o tamanho e a extensão do êmbolo pulmonar. Uma P_O2 > 90 mmHg durante a respiração de ar ambiente praticamente descarta um problema pulmonar
- *Edema pulmonar agudo:* a hipoxemia é comum. Não há elevação de CO_2, a não ser que a situação seja grave
- *Asma:* a hipoxia ocorre mesmo durante um episódio discreto e se acentua com o agravamento da crise. Na hiperventilação, a $P_{CO}2$ cai (habitualmente < 35 mmHg); uma $P_{CO}2$ normal (> 40 mmHg) indica insuficiência respiratória iminente; o aumento da $P_{CO}2$ em um asmático verdadeiro (mas não na bronquite nem no enfisema) indica um desastre iminente e a necessidade de considerar a intubação e suporte ventilatório
- *A doença pulmonar obstrutiva crônica* (bronquite e enfisema) pode exibir dois padrões – "sopradores rosados", com hipoxia discreta e pH e $P_{CO}2$ normais, e "cianóticos pletóricos", com hipoxia e aumento da $P_{CO}2$; um pH normal sugere compensação, enquanto a presença de pH diminuído indica descompensação
- *Distúrbios neurológicos e neuromusculares* (p. ex., superdosagem de substâncias, síndrome de Guillain-Barré, miastenia *gravis*, traumatismo e succinilcolina): a hipoventilação alveolar aguda provoca acidose

respiratória descompensada com $P_{CO}2$ elevada, pH baixo e HCO_3^- normal. A acidose surge antes da hipoxemia significativa e a elevação do CO_2 indica rápida deterioração e necessidade de suporte mecânico

- *Sepse:* a alcalose respiratória inexplicada pode ser o sinal mais precoce de sepse. Pode evoluir e causar acidose metabólica, e o distúrbio misto pode resultar em pH normal; um baixo nível de HCO_3^-ajuda a reconhecer essa situação. Em decorrência da deterioração e do agravamento da acidose metabólica, o pH cai
- Tipicamente, a *intoxicação por salicilatos* apresenta pouca correlação entre o nível sérico de salicilato e a existência ou o grau de acidemia (como o pH cai de 7,4 para 7,2, a proporção entre salicilato não ionizado e ionizado duplica, e a forma não ionizada "abandona" o soro e é sequestrada no cérebro e em outros órgãos, interferindo na função celular, sem alterar os níveis de glicemia, e assim por diante). Em adultos, a intoxicação por salicilato provoca tipicamente alcalose respiratória; todavia, em crianças, observa-se uma rápida evolução para a alcalose respiratória/acidose metabólica mista e, em seguida, para a acidose metabólica (nos adultos, a acidose metabólica é considerada como evento raro e quase terminal)
- A intoxicação por álcool *isopropílico* produz um nível de acetona circulante suficiente para que o teste de nitroprussiato seja positivo (assim, pode ser confundida com cetoacidose diabética; em consequência, não se deve administrar insulina até que se conheça o nível de glicemia). Se não houver histórico, um teste de cetona sérica positivo associado a gasometria arterial normal, nível sérico normal de HCO_3^- e nível de glicemia normal sugere intoxicação por álcool isopropílico
- *Alteração da concentração de cloreto independente* de alterações do sódio ou desproporcional à alteração de sódio costuma indicar um distúrbio acidobásico.

*Redigido por Michael Snyder MD e Mary Williamson, PhD.
*Redigido por Mary Williamson, PhD.

CAPÍTULO 9

Doenças Autoimunes

M. Rabie Al-Turkmani

Este capítulo apresenta as informações mais atualizadas sobre o diagnóstico das doenças autoimunes sistêmicas. São fornecidos uma breve definição da doença, informações a respeito da apresentação clínica e os achados laboratoriais. Neste capítulo também é encontrada uma lista das doenças autoimunes órgão-específicas comuns, com uma indicação de que parte essas enfermidades são descritas em outros capítulos desta obra.

A doença autoimune é o resultado patológico da autoimunidade, ou seja, o que ocorre quando o sistema imune ataca os tecidos saudáveis do corpo de uma pessoa. A autoimunidade consiste na ativação inapropriada das células T e/ou das células B sem uma etiologia definida. Os linfócitos B produzem autoanticorpos que interferem na função celular (p. ex., doença de Graves e miastenia *gravis*) ou provocam lesão tecidual, seja diretamente ou por meio da formação de imunocomplexo que são depositados nos tecidos ou nos vasos sanguíneos. Os linfócitos T agregam-se nos tecidos (ou em um tecido específico) com consequente destruição dos mesmos.

Existem mais de 80 doenças autoimunes diferentes, e mais de uma doença autoimune pode manifestar-se em um mesmo paciente. Essas condições podem ser classificadas como sistêmicas, que acometem múltiplos órgãos ou tecidos (p. ex., doenças autoimunes do tecido conjuntivo, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren ou esclerodermia) ou apenas um determinado órgão (órgão-específicas).

Múltiplos fatores contribuem para o desenvolvimento das doenças autoimunes:

- Suscetibilidade genética, consequente principalmente a determinados HLA (antígeno leucocitário humano).
- Fatores deflagradores ambientais (p. ex., fármacos/drogas e substâncias químicas).
- Agentes infecciosos (p. ex., *Mycoplasma pneumoniae* e HIV).
- Perda das células T reguladoras.
- Defeitos na produção de citocinas.



DOENÇAS AUTOIMUNES ÓRGÃO-ESPECÍFICAS

Essas condições acometem um determinado órgão ou tecido do corpo no qual é encontrado o autoantígeno-alvo. Exemplos dessas doenças autoimunes e seus órgãos-alvo:

- Glândulas suprarrenais (p. ex., insuficiência suprarrenal autoimune). Ver Capítulo 11, Doenças Endócrinas.
- Ductos biliares (p. ex., cirrose biliar primária). Ver Capítulo 10, Doenças do Sistema Digestório.
- Células sanguíneas: eritrócitos (p. ex., anemia hemolítica autoimune), leucócitos (p. ex., leucopenia autoimune), plaquetas (p. ex., púrpura trombocitopênica imune). Ver Capítulo 6, Distúrbios Hematológicos.
- Vasos sanguíneos (p. ex., vasculite autoimune). Comentada neste capítulo e no Capítulo 2, Distúrbios Cardiovasculares.
- Sistema digestório (p. ex., doença celíaca, doença de Crohn, colite ulcerativa). Ver Capítulo 10, Doenças do Sistema Digestório.
- Rim (p. ex., doença do anticorpo contra a membrana basal glomerular). Ver Capítulo 7, Distúrbios Renais.
- Fígado (p. ex., hepatite autoimune). Ver Capítulo 10, Doenças do Sistema Digestório.
- Sistema nervoso (p. ex., miastenia gravis [um distúrbio da junção neuromuscular], esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, insuficiência autônoma autoimune). Ver Capítulo 4, Distúrbios do Sistema Nervoso Central.
- Pâncreas: diabetes melito do tipo 1 (ver Capítulo 11, Doenças Endócrinas), pancreatite autoimune (ver Capítulo 10, Doenças do Sistema Digestório).
- Glândula tireoide (p. ex., tireoidite de Hashimoto e doença de Graves). Ver Capítulo 11, Doenças Endócrinas.



DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS

ARTRITE PSORIÁTICA

❑ Definição

- A artrite psoriática é um tipo de inflamação artrítica que ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com psoríase. Pode acometer qualquer articulação do corpo, provocando dor, edema e rigidez. As células T $CD8^+$ e as citocinas derivadas das células T têm uma participação crucial na patogênese da artrite psoriática.
- Os Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) exigem a ocorrência de doença inflamatória em articulações, coluna vertebral ou enteses (entesopatia) mais um escore mínimo de três pontos nas seguintes categorias (98,7% de especificidade e 91,4% de sensibilidade):
  - Psoríase atual (2 pontos); história pessoal ou familiar de psoríase (1 ponto).
  - Distrofia ungueal típica de psoríase (1 ponto).
  - Fator reumatoide negativo (1 ponto).
  - Dactilite atual ou história pregressa de dactilite (1 ponto).
  - Radiografias das mãos ou dos pés mostrando osteoformação justarticular recente(1 ponto).

❑ Quando suspeitar?

- A maioria dos pacientes que apresenta artrite psoriática tem manifestações cutâneas de psoríase prévias (pápulas e placas eritematosas com escamas prateadas), seguidas por sintomas de artrite definidos por dor espontânea, dor à palpação e rigidez das articulações e do dorso

- Vários tipos de HLA já foram identificados em associação com a artrite psoriática, sugerindo predisposição genética. Isso também é indicado pela existência de história familiar de psoríase e artrite psoriática em até 40% dos pacientes.

❑ Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais não são específicos.

- A VHS e a proteína C reativa estão elevadas em aproximadamente 50% dos casos. Seus níveis estão correlacionados com o número de articulações acometidas.
- A pesquisa de FR é negativa.
- Em alguns casos, são encontradas anemia da inflamação crônica, hipergamaglobulinemia com níveis elevados de IgA e hipoalbuminemia.
- Hiperuricemia, relacionada com o aumento da renovação das células cutâneas ou defeito metabólico, é encontrada em aproximadamente 20% dos pacientes.
- A pesquisa de HLA pode ser valiosa: HLA Cw6 é o alelo mais importante de suscetibilidade à psoríase de início precoce; HLA-B17 está associado a um fenótipo mais grave.

Leitura sugerida

Cantini F, Niccoli L, Nannini C *et al*. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2010; 13(4):300 17.

ARTRITE REATIVA

❑ Definição

- A artrite reativa, antes denominada síndrome de Reiter, é uma espondiloartrite autoimune que ocorre 1 a 4 semanas depois de uma infecção em algum local do corpo. Mais frequentemente, os patógenos causais são urogenitais (p. ex., *Chlamydia*) ou entéricos (p. ex., *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* ou *Yersinia*).

❑ Quando suspeitar?

- Um paciente provável é o adulto jovem (20 a 40 anos de idade) que tenha oligoartrite pós-infecciosa assimétrica (acometendo mais frequentemente joelhos, tornozelos e calcanhares), entesite, dactilite e lombalgia. Além disso, os pacientes podem apresentar sinais extra-articulares, sejam eles urinários (uretrite, balanite, disuria e prostatite em homens; cervicite, salpingite ou vulvovaginite em mulheres), oculares (conjuntivite ou uveíte anterior) e/ou sistêmicos (mal-estar, febre, perda ponderal).

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico é basicamente clínico.

- A cultura e as provas sorológicas ajudam na identificação da etiologia infecciosa da doença em apenas uma fração dos casos, visto que pode não ser possível isolar os patógenos quando a artrite ocorre. Não obstante, deve-se tentar identificar os seguintes patógenos por meio de culturas de fezes ou urina ou, em alguns casos, por sorologia:
  - *Chlamydia*, sobretudo *Chlamydia trachomatis* e *Chlamydia pneumoniae*. A pesquisa de proteína C reativa para DNA de *Chlamydia* na urina apresenta elevada sensibilidade.
  - *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*.
  - *Salmonella* (vários sorovars).
  - *Shigella*, sobretudo *Shigella flexneri* e *Shigella dysenteriae*.
  - *Campylobacter*, principalmente *Campylobacter jejuni*.
  - *Clostridium difficile*.
  - Possivelmente, outros microrganismos (p. ex., HIV, *Escherichia coli*, *Mycoplasma genitalium*).
- A pesquisa de HLA-B27 é positiva em aproximadamente 50% dos pacientes e parece estar associada à instalação mais abrupta e mais grave dos sintomas, assim como a probabilidade aumentada de doença crônica.
- Elevação da VHS e da proteína C reativa durante a fase aguda da doença.

- Fator reumatoide negativo.
- A análise do líquido sinovial mostra aumento da contagem de leucócitos, predominantemente neutrófilos, e pode ajudar a diferenciar a artrite reativa de outras formas de artrite.

ARTRITE REUMATOIDE

❑ Definição

- A artrite reumatoide é uma condição inflamatória crônica caracterizada por tumefação, dor à palpação e destruição progressiva e simétrica das articulações, que causa incapacidade importante e morte prematura em alguns pacientes. O potencial de a sinovite provocar lesão da cartilagem e erosão óssea é característico da artrite reumatoide. Além das articulações, também podem ser comprometidos muitos outros tecidos e órgãos (p. ex., pulmões, pleura, pericárdio e escleras). Todavia, as articulações geralmente são as estruturas mais significativamente acometidas.
- Por causa dos autoanticorpos, a artrite reumatoide é considerada uma doença autoimune, o tipo mais comum de artrite autoimune. A autoimunidade e a sobrecarga inflamatória global (articular e sistêmica) impulsionam a evolução destrutiva da artrite reumatoide.
- De acordo com os critérios de 2010 de ACR/EULAR, a classificação da artrite reumatoide é baseada na existência confirmada de sinovite em pelo menos uma articulação, na ausência de outro diagnóstico que explique a sinovite e na obtenção de um escore total de 6 pontos ou mais (de um total de 10) em quatro domínios:
  - ▼ Número e local/dimensões das articulações acometidas (0 a 5 pontos).
  - ▼ Anormalidade sorológica, baseada nos níveis séricos de fator reumatoide e de anticorpo contra proteína citrulinada (0 a 3 pontos).
  - ▼ Resposta elevada de fase aguda, baseada na proteína C reativa e na VHS (0 a 1 ponto).
  - ▼ Duração dos sintomas (< ou ≥ 6 semanas; 0 a 1 ponto).

❑ Quando suspeitar?

- Os candidatos são pessoas que se queixam de fadiga, fraqueza muscular, anorexia e dor lentamente progressiva e edema de articulações. O comprometimento das pequenas articulações dos pés ou das mãos deve levantar a suspeita de artrite reumatoide. As manifestações clínicas iniciais também incluem dor muscular, febrícula, perda ponderal e dormência e formigamento nas mãos.
- A artrite reumatoide manifesta-se mais frequentemente entre a quarta e a sexta décadas de vida, mas também pode acometer a população pediátrica (artrite reumatoide juvenil) e os idosos. É três vezes mais provável que mulheres tenham artrite reumatoide do que os homens.
- De 60 a 70% dos pacientes com artrite reumatoide de ascendência europeia são portadores do gene HLA-DR4 em comparação com 30% da população geral, o que indica uma predisposição genética.

❑ Achados laboratoriais

Não existe exame patognomônico para artrite reumatoide. Está indicada a solicitação de exames para descartar doenças que podem simular a artrite reumatoide (p. ex., hemocromatose, lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia e sarcoidose).

- A pesquisa de fator reumatoide é positiva em aproximadamente 80% dos pacientes no primeiro ano após o aparecimento das manifestações clínicas, mas é positiva em apenas 30% por ocasião da instalação do quadro. Se a pesquisa de fator reumatoide for negativa (15 a 20% dos casos), a doença é denominada artrite reumatoide soronegativa.
- O anticorpo contra a proteína citrunilada, pesquisado como anti-CCP ou antivimentina citrulinada mutada, é mais específico para a artrite reumatoide que o fator reumatoide. Anticorpos anti-CCP são encontrados em 60 a 70% dos casos de artrite reumatoide e apresentam 95% de especificidade.
- A pesquisa de anticorpo antinuclear é positiva em 25 a 50% dos pacientes.
- A análise do líquido sinovial revela um padrão inflamatório com aumento da contagem de leucócitos (2.000 a

50.000/μl nas articulações acometidas) e predominância de neutrófilos. Há redução substancial dos níveis de C3, C4 e de complemento hemolítico total.

- A VHS e a proteína C reativa estão elevadas.

Leitura sugerida

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ *et al*. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American Coollege of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(9):2569-81.

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO

❑ Definição

- A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) representa uma síndrome de superposição com manifestações de lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica (esclerodermia) e polimiosite.
- Esta doença pode ser grave com o desenvolvimento de manifestações renais, cardiovasculares, gastrintestinais e do sistema nervoso central. O acometimento do sistema respiratório está associado às taxas de mortalidade mais elevadas.

❑ Quando suspeitar?

- Os sinais/sintomas iniciais são, com frequência, inespecíficos, tais como fadiga, mialgia, artralgia e febre baixa. Nos estágios iniciais da doença, 90% dos pacientes com DMTC apresentam fenômeno de Raynaud, artralgia, edema de mãos, dedos das mãos com "aspecto de salsicha" e fraqueza muscular. Outras manifestações clínicas comuns que se desenvolvem gradativamente são tumefação articular, disfunção esofágica, esclerodactilia e calcinose.
- Habitualmente, a doença mista do tecido conjuntivo ocorre na segunda ou terceira década de vida, sendo mais comum em mulheres do que nos homens.

❑ Achados laboratoriais

- ANA positivo, com altos títulos de padrão salpicado (> 1:1.000 e, com frequência, > 1:10.000), usando o teste de anticorpo fluorescente indireto (IFA).
- A existência de títulos elevados de anticorpos contra a ribonucleoproteína U1 (anti-RNP), sobretudo anticorpos contra a proteína 68 kDa, é muito sugestiva de doença mista do tecido conjuntivo e a diferencia como condição independente.
- Também já detectados anticorpos anti-SSA/Ro, anti-ssDNA (contra DNA de filamento único), anti-Sm (anti-Smith) e anti-dsDNA (DNA de duplo filamento), mas eles não são específicos para doença mista do tecido conjuntivo.
- Já foi descrito o achado de anticorpos antifosfolipídio em pacientes com a DMTC, mas com uma frequência inferior à encontrada nos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico. Anticorpos anticardiolipina (ACA) são encontrados em aproximadamente 15% dos pacientes com DMTC.
- VHS e PCR elevadas.
- Em aproximadamente 50% dos pacientes, são encontrados anticorpos anti-CCP e fator reumatoide.
- Anemia, leucopenia e hipergamaglobulinemia podem ocorrer.

Leitura sugerida

Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue Disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):61-72.

ESCLERODERMIA (ESCLEROSE SISTÊMICA)

❑ Definição

- A esclerodermia é uma doença progressiva complexa caracterizada por fibrose significativa, alterações vasculares e acometimento de múltiplos sistemas.
- A esclerodermia é subdividida em dois subtipos distintos, dependendo da extensão do acometimento cutâneo:
  - Esclerodermia cutânea limitada: a fibrose está restrita principalmente às mãos, aos braços e à face. Tipicamente, os pacientes apresentam manifestações da síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, disfunção da motilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias).
  - Esclerodermia cutânea difusa: rapidamente progressiva e acomete extensas áreas da pele e um ou mais órgãos internos. A pele esclerótica é encontrada no tórax, no abdome, nos braços ou nos ombros.
- Quando pacientes com esclerodermia apresentam evidências de lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, polimiosite ou síndrome de Sjögren, diz-se que têm a síndrome de superposição.

❑ Quando suspeitar?

- Tipicamente, os pacientes com esclerodermia apresentam fadiga, fraqueza muscular, artralgia e espessamento e enrijecimento da pele, de modo restrito ou difuso. Eles também têm fenômeno de Raynaud e sinais de envolvimento de múltiplos órgãos internos.
- O acometimento extracutâneo pode resultar em disfunção ou falência de quase órgão, inclusive o sistema musculoesquelético (p. ex., artralgia e mialgia), os pulmões (p. ex., fibrose pulmonar e doença pulmonar intersticial), os rins (p. ex., proteinúria, diminuição da taxa de filtração glomerular [TFG], crise renal da esclerodermia e hipertensão arterial), o coração (p. ex., disfunção ventricular), o sistema digestório (p. ex., disfagia e pirose) e o sistema nervoso (p. ex., cefaleia e crises convulsivas). O comprometimento pulmonar é a principal causa de morte dos pacientes com esclerodermia.
- As mulheres correm um risco bem mais alto de apresentar esclerodermia que os homens, com uma razão maior ou igual a 3:1.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de esclerodermia fundamenta-se em achados clínicos e pode ser confirmado (mas não descartado) por provas sorológicas.

- Os níveis de autoanticorpos estão correlacionados com a gravidade da doença e os títulos flutuam de acordo com a atividade da doença. Mais de 95% dos pacientes com esclerodermia têm pelo menos um autoanticorpo.
  - A pesquisa de anticorpo antinuclear, com títulos baixos e padrão nucleolar ou salpicado na IFA, é positiva em 60 a 90% dos pacientes. A síndrome CREST está, habitualmente, associada ao padrão centrômero.
  - Anticorpos contra a topoisomerase I (anti-Scl-70) são encontrados em 30 a 70% dos pacientes com esclerodermia cutânea difusa, além de extremamente específicos, mas ocorrem em uma fase avançada da doença. Quando são positivos, é sugestivo de maior risco de doença pulmonar intersticial grave ou envolvimento renal ou cardíaco importante.
  - Anticorpos anticentrômero em títulos moderados são muito específicos, mas sua sensibilidade é moderada. Tipicamente, estão associados à esclerodermia cutânea limitada e encontrados na maioria dos pacientes com a síndrome CREST.
  - Os anticorpos contra a RNA polimerase III são específicos para esclerodermia e apresentam sensibilidade moderada. Esses anticorpos estão associados ao acometimento extenso da pele e à crise renal da esclerodermia.
  - A pesquisa de anticorpos contra a β2-glicoproteína 1 e anticardiolipina pode ser positiva.
  - Já foi constatado que os anticorpos contra a β2-glicoproteína 1 estão associados, de modo independente, à doença microvascular e à mortalidade nos pacientes com esclerodermia.
  - Os anticorpos contra RNP-U3 (antifibrilarina) são detectados em pacientes com esclerodermia cutânea difusa e estão associados ao aumento do risco de hipertensão pulmonar, doença renal por esclerodermia e envolvimento da musculatura esquelética.
  - O achado de autoanticorpos anti-PM/Scl indica miosite associada.
  - Anticorpos contra a RNA polimerase II podem ser encontrados em pacientes com esclerodermia e lúpus eritematoso sistêmico.

- O FR pode ser positivo em 30% dos pacientes. Quando seus títulos estão elevados, sugere uma doença de superposição.

- A eletroforese de proteínas séricas e urinárias seria indicada para descartar a possibilidade de gamopatias monoclonais em pacientes com induração simétrica da pele, mas sem fenômeno de Raynaud.
- Eosinofilia é um achado comum.
- A VHS pode estar normal, discretamente aumentada ou muito aumentada.
- Raramente, é necessário solicitar biopsia de pele.

Leitura sugerida

Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009; 360(19):1989-2003.

FIBROSE RETROPERITONEAL

❑ Definição

- Uma doença rara caracterizada pela existência de tecido fibroesclerótico no retroperitônio, que frequentemente resulta em encarceramento dos ureteres e, com menor frequência, dos vasos sanguíneos e linfáticos.
- Aproximadamente dois terços dos casos são idiopáticos, enquanto os casos remanescentes têm inúmeras causas, inclusive uso de fármacos (p. ex., betabloqueadores, metildopa, hidralazina, analgésicos), tumores (p. ex., doença de Hodgkin e linfoma não Hodgkin, linfoma, sarcomas, carcinomas), infecções (p. ex., tuberculose [TB], histoplasmose, actinomicose), radiação ou cirurgia.
- A fibrose retroperitoneal idiopática faz parte do espectro patológico da periaortite crônica, que se caracteriza por inflamação e fibrose circundando a aorta e as artérias ilíacas. Também já foi aventado que a fibrose retroperitoneal idiopática é uma manifestação de um distúrbio autoimune sistêmico ou de doença relacionada com IG4.

❑ Quando suspeitar?

- A maioria dos pacientes sente dor no abdome, na região lombar ou nos flancos. Além disso, até 50% dos pacientes queixam-se de manifestações sistêmicas, tais como febre, perda ponderal, fadiga e sudorese noturna. Insuficiência renal consequente à obstrução dos ureteres ocorre em mais de 40% dos pacientes, e hipertensão arterial de aparecimento recente foi relatada em aproximadamente um terço desses pacientes.
- A forma idiopática da doença ocorre, mais frequentemente, em indivíduos com 40 a 60 anos de idade. Os homens são acometidos duas a três vezes mais do que as mulheres.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico é confirmado pelos exames de imagem.

- A VHS e a proteína C reativa estão elevadas em aproximadamente 50 a dois terços dos pacientes.
- Anemia de inflamação crônica (normocrômica, normocítica) é um achado frequente e também pode estar relacionada com a disfunção renal.
- Alguns pacientes apresentam leucocitose, eosinofilia, hiperferritinemia ou hiperglobulinemia.
- A pesquisa de ANA é positiva em até 60% dos casos.
- Os níveis séricos de IgG4 estão, com frequência, elevados nos pacientes com doença relacionada com IgG4.
- Os níveis sanguíneos de ureia e creatinina revelam-se altos. Os níveis são variáveis dependendo da existência e das dimensões da obstrução urinária. O exame do sedimento urinário costuma ser normal.

Leitura sugerida

Pipitone N, Vagio A, Salvarani C. Retroperitoneal fibrosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012; 26(4):439-48.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

❑ Definição

- O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune crônica caracterizada por envolvimento de múltiplos sistemas do corpo e por uma evolução clínica variável. Uma característica proeminente do lúpus eritematoso sistêmico é a produção de vários anticorpos antinucleares. Os autoanticorpos e o imunocomplexo ligam-se a vários tecidos, com consequente lesão deles.
- De acordo com os critérios de classificação do ACR para o lúpus eritematoso sistêmico, o diagnóstico é feito se houver quatro ou mais dos seguintes 11 critérios, seriada ou simultaneamente, durante um determinado intervalo de observação:
  - Erupção cutânea malar.
  - Erupção cutânea discoide.
  - Fotossensibilidade.
  - Ulcerações orais.
  - Artrite não erosiva, acometendo duas ou mais articulações periféricas.
  - Pleurite ou pericardite.
  - Distúrbios renais, que se manifestam como proteinúria persistente ou cilindros celulares.
  - Transtorno neurológico: crises convulsivas ou psicose.
  - Distúrbio hematológico: anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia ou trombocitopenia.
  - Distúrbio imunológico: achado de anticorpos anti-dsDNA, anticorpos anti-Sm ou anticorpos antifosfolipídio.
  - Pesquisa positiva para anticorpo antinuclear em qualquer momento da evolução da doença e na ausência do uso de medicação.

❑ Quando suspeitar?

- Pacientes prováveis são aqueles que apresentam sinais/sintomas sistêmicos (fadiga, febre, perda ponderal) associados a manifestações multissistêmicas ou, em alguns casos, acometimento de um órgão. Essas manifestações incluem erupção cutânea, fotossensibilidade, artralgia ou artrite, anemia, serosite, nefrite, edema periférico discreto ou sintomas neurológicos, como crises convulsivas, psicose ou neuropatia periférica.
- O lúpus eritematoso sistêmico acomete 10 vezes mais as mulheres do que os homens. A doença instala-se comumente entre os 20 e 40 anos de idade.
- Uma variante, denominada lúpus eritematoso fármaco-induzido, resulta do tratamento com procainamida, hidralazina, clorpromazina, quinidina ou, mais recentemente, anti-TNF alfa (fator de necrose tumoral alfa). Tipicamente, os pacientes apresentam manifestações cutâneas e articulares, mas raramente disfunção renal ou neurológica. Na maioria dos casos, é uma condição autolimitada e, de modo geral, os sintomas desaparecem após a interrupção do uso do fármaco.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico exige a realização de exames complementares.

- A pesquisa de anticorpo antinuclear é positiva e os títulos são elevados (iguais ou superiores a 1:160) em mais de 98% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico durante a evolução da doença. O padrão de coloração do anticorpo antinuclear pode ser homogêneo (comum), periférico (específico), salpicado ou nucleolar. Outras doenças reumatológicas além do lúpus eritematoso sistêmico também podem acompanhar-se de pesquisa positiva de anticorpo antinuclear, mas, habitualmente, os títulos são baixos (p. ex., síndrome de Sjögren, esclerodermia, artrite reumatoide). Se a pesquisa de anticorpo antinuclear for repetidamente negativa, a possibilidade de lúpus eritematoso sistêmico é descartada na grande maioria dos casos suspeitos.
  - Os anticorpos contra o DNA de duplo filamento (anti-dsDNA) são extremamente específicos para lúpus eritematoso sistêmico. Eles são encontrados em 70% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, enquanto são verificados em menos de 0,5% da população saudável ou dos pacientes com outras doenças autoimunes. Já foi constatado que esses anticorpos estão associados a comprometimento renal (nefrite lúpica) e seus títulos flutuam segundo a atividade do lúpus eritematoso sistêmico, possibilitando, assim, o acompanhamento da evolução da doença.

- ▼ Os anticorpos anti-Smith (anti-Sm) são muito específicos (96%), contudo, sua sensibilidade é baixa (25%). Esses anticorpos estão associados à doença renal e ocorrem mais frequentemente em pacientes afro-americanos e asiáticos do que em caucasianos com lúpus eritematoso sistêmico.
- ▼ Os anticorpos contra a ribonucleoproteína U1 (anti-RNP) coexistem com os anticorpos anti-Sm em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, embora sejam menos específicos. Esses anticorpos estão associados à miosite, a fenômeno de Raynaud e a formas menos graves de lúpus. Também são encontrados em pacientes com doença mista do tecido conjuntivo e esclerodermia (esclerose sistêmica).
- ▼ Anticorpos anti-SSA/Ro e, menos frequentemente, anti-SSB/La são verificados em alguns pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Com frequência, esses anticorpos são detectados em pacientes com a síndrome de Sjögren. O achado de anticorpos anti-SSA/Ro em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico está associado a linfopenia, fotossensibilidade, lúpus neonatal, deficiência de complemento e lúpus cutâneo subagudo. Além disso, seu achado ligado a anticorpos anti-SSB/La durante a gravidez implica um risco de 1 a 2% de bloqueio atrioventricular (BAV) congênito na progênie.
- ▼ Anticorpos contra a proteína P ribossômica (anti-Ribo-P) já foram descritos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e manifestações neuropsiquiátricas.
- ▼ Anticorpos anti-histona são encontrados em mais de 95% dos pacientes com lúpus eritematoso fármaco-induzido, sobretudo a doença associada ao uso de procainamida, hidralazina, clorpromazina e quinidina, enquanto outros autoanticorpos são incomuns. Os anticorpos anti-histona também são encontrados em até 80% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico idiopático.
- ▼ Ver Figura 9.1.

■ Os anticorpos associados à síndrome antifosfolipídio (anticorpos anticardiolipina, anticorpos contra β2-glicoproteína 1) e o anticoagulante lúpico estão, com frequência, positivos nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e associados à trombose venosa ou arterial. Aproximadamente um terço dos pacientes com a síndrome antifosfolipídio têm lúpus eritematoso sistêmico.

■ Embora o fator reumatoide não seja um achado específico de lúpus eritematoso sistêmico, seu achado correlaciona-se com artrite inflamatória ativa.

■ A anemia pode ser decorrente de inflamação crônica ou ser hemolítica autoimune.

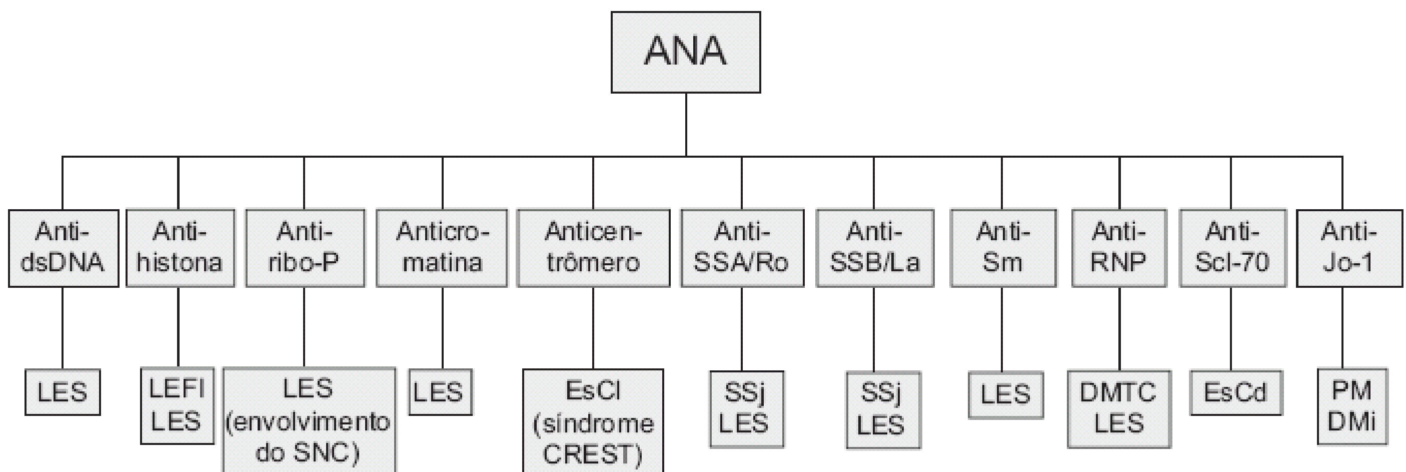


Figura 9.1 Participação dos anticorpos antinucleares no diagnóstico das doenças do tecido conjuntivo. ANA, anticorpos antinucleares; SNC, sistema nervoso central; LEFI, lúpus eritematoso fármaco-induzido; DMi, dermatomiosite; dsDNA, DNA de duplo filamento; EsCd, esclerodermia cutânea difusa; EsCl, esclerodermia cutânea limitada; DMTC, doença mista do tecido conjuntivo; PM, polimiosite; Ribo-P, proteína P ribossômica; RNP, ribonucleoproteína U1; SSj, síndrome de Sjögren; LES, lúpus eritematoso sistêmico; Sm, Smith; anti-Scl-70, anticorpos contra a topoisomerase I.

■ Trombocitopenia, neutropenia ou linfopenia são, habitualmente, de origem imune.

■ Os níveis séricos de complemento (C3 e C4) diminuem segundo a atividade da doença.

■ A VHS e a proteína C reativa estão, com frequência, elevadas na doença ativa.

■ A solicitação de provas de função renal é indicada para avaliar o comprometimento dos rins.

■ O achado de crioglobulinas correlaciona-se com a atividade da doença.

Leitura sugerida

Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008; 358:929-39.

POLIMIALGIA REUMÁTICA

❑ Definição

- A polimialgia reumática (PMR) é um distúrbio reumático de natureza inflamatória que se caracteriza por rigidez matutina e dor nos músculos dos ombros, do pescoço, do dorso, dos quadris e das coxas.
- Os critérios de classificação da PMR de 2012 do European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) empregam um algoritmo de pontuação em pacientes com mais de 50 anos de idade que apresentam dor bilateral em ombros de início recente (que não é explicada por outro diagnóstico) e elevação da PCR/VHS. Os elementos desse algoritmo incluem:
  - Rigidez matutina durante mais de 45 min (2 pontos).
  - Dor/limitação de movimento no quadril (1 ponto).
  - Ausência de fator reumatoide e/ou anticorpo antiproteína citrulinada (ACPA) (2 pontos).
  - Ausência de dor articular periférica (1 ponto).
  - Uma pontuação igual ou superior a 4 tem 68% de sensibilidade e 78% de especificidade na diferenciação de pacientes com PMR. Já se constatou que os achados na ultrassonografia de anormalidades nos dois ombros ou de anormalidades em um ombro e quadril melhoram significativamente a sensibilidade e a especificidade dos critérios clínicos.

❑ Quando suspeitar?

- A PMR ocorre quase exclusivamente em pessoas com mais de 50 anos de idade. Tipicamente, os pacientes apresentam mal-estar geral, fadiga, assim como dores mal definidas e rigidez matutina nos ombros, nos quadris, no pescoço, na região lombar e nos joelhos. Perda de apetite, perda ponderal involuntária e depressão também são manifestações frequentes.
- A doença é diagnosticada em quase 50% dos pacientes com arterite de células gigantes (ACG), e 15 a 30% dos pacientes com PMR acabam apresentando ACG.

❑ Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais não são específicos.

- A velocidade de hemossedimentação está substancialmente elevada (> 40 mm/h, embora possam ser encontrados valores superiores a 100 mm/h).
- Os níveis de proteína C reativa estão elevados e são considerados marcadores mais sensíveis do que a VHS.
- As provas sorológicas, como fator reumatoide (FR), anticorpo antinuclear (ANA) e anticorpos anti-CCP, estão tipicamente negativas.

Leitura sugerida

Dasgupta B, Cimmino MA *et al*. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(4):484-92.

POLIMIOSITE, DERMATOMIOSITE E MIOSITE POR CORPÚSCULOS DE INCLUSÃO

❑ Definição

- A polimiosite, a dermatomiosite e a miosite por corpúsculos de inclusão são miopatias inflamatórias correlatas que compartilham características comuns, inclusive fraqueza muscular e infiltrados musculares na biopsia muscular.
- A polimiosite e a dermatomiosite são caracterizadas por instalação subaguda de fraqueza simétrica da musculatura proximal, acometimento comum de outros sistemas de órgãos (p. ex., pulmões e pele), associação

importante com autoanticorpos e responsividade à imunossupressão. As duas condições são amplamente aceitas como tendo base autoimune. O envolvimento cutâneo é a característica clínica primária que diferencia a dermatomiosite da polimiosite.

- Ao contrário da polimiosite e da dermatomiosite, os pacientes com miosite por corpúsculos de inclusão apresentam tipicamente fraqueza lentamente progressiva dos músculos proximais e distais, raramente apresentam outro acometimento extramuscular ou autoanticorpos e, com maior frequência, não respondem a terapias imunossupressivas. Uma biopsia de músculo que revele a existência de corpúsculos de inclusão confirma o diagnóstico de miosite por corpúsculos de inclusão.

❑ Quando suspeitar?

- Tipicamente, os pacientes com polimiosite e dermatomiosite apresentam fraqueza progressiva da musculatura proximal e evidências de inflamação muscular. Também podem ter manifestações sistêmicas e evidências de acometimento de outros órgãos (p. ex., doença pulmonar intersticial, poliartrite). Os pacientes com dermatomiosite podem ser diferenciados por manifestarem sinais cutâneos específicos, como pápulas de Gottron ou erupção heliotrópica.
- Os pacientes com miosite por corpúsculos de inclusão apresentam, em geral, um quadro de instalação mais insidiosa do que pessoas com polimiosite e dermatomiosite e fraqueza mais proeminente da musculatura distal.
- A polimiosite e a dermatomiosite podem ocorrer em qualquer idade, com incidência máxima entre os 40 e 50 anos de idade, enquanto a miosite por corpúsculos de inclusão acomete principalmente indivíduos com mais de 50 anos.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico das três condições fundamenta-se nas manifestações clínicas, nos níveis séricos das enzimas musculares e de autoanticorpos, nos achados na EMG e na biopsia de músculo. Na verdade, a biopsia de músculo é o exame definitivo para confirmar o diagnóstico de miosite por corpúsculos de inclusão e nos pacientes com polimiosite ou dermatomiosite com achados clínicos ou laboratoriais atípicos.

- Enzimas musculares:
  - Os níveis da enzima muscular creatinoquinase (CK) estão extremamente elevados nos pacientes com polimiosite e dermatomiosite (tipicamente > 10 vezes o limite superior do normal, mas pode chegar a > 50 vezes). Os níveis de CK mostram-se menos elevados nos pacientes com miosite por corpúsculos de inclusão.
  - Outras enzimas musculares, inclusive desidrogenase láctica (LDH), aldolase, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), também estão elevadas. De modo semelhante à creatinoquinase, as elevações são menos acentuadas na miosite por corpúsculos de inclusão do que na polimiosite ou na dermatomiosite.
- A pesquisa de ANA é positiva em até 80% dos pacientes com dermatomiosite ou polimiosite.
- Anticorpos específicos para miosite são positivos em 30% dos pacientes com polimiosite ou dermatomiosite. Os anticorpos mais comuns são aqueles contra histidil-tRNA sintetase (anti-Jo-1), e já foi constatado que os títulos desses anticorpos se correlacionam com a atividade da doença. Outros anticorpos específicos para miosite incluem anticorpos anti-Mi-2 e anti-SRP (anticorpos contra a partícula de reconhecimento de sinal). A existência de outras condições do tecido conjuntivo associadas à miosite é sugerida pela positividade de outro tipo de autoanticorpos (p. ex., anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm ou anti-RNP).
- A velocidade de hemossedimentação está normal ou discretamente aumentada.
- Os níveis séricos e urinários de mioglobina estão elevados.

Leitura sugerida

Mammen AL. Dermatomyositys and polymyositis: clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1183:134-53.

SÍNDROME DE FELTY

❑ Definição

- A síndrome de Felty caracteriza-se pela tríade de artrite reumatoide (AR) agressiva e de longa data, neutropenia e esplenomegalia.
- Ocorre em uma minoria de pacientes com artrite reumatoide (AR).

❑ Quando suspeitar?

- Tipicamente, os pacientes apresentam mal-estar geral, fadiga, perda de apetite e perda ponderal involuntária. Alguns apresentam infecções recorrentes, tais como infecções cutâneas ou respiratórias, que são atribuídas à neutropenia.
- Esta síndrome é mais comum em mulheres com mais de 30 anos de idade e nos pacientes com história familiar de artrite reumatoide (AR).

❑ Achados laboratoriais

- Neutropenia (< 2.000 granulócitos/μl) é um critério diagnóstico. A contagem de leucócitos é, em geral, < 2.500/μl.
- Níveis elevados de fator reumatoide (FR), assim como títulos altos de anticorpos contra o peptídio citrulinado cíclico (anti-CCP).
- Anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos anti-histona e anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos (ANCA) são encontrados em mais de dois terços dos pacientes.
- Na maioria dos pacientes, está elevado o título de anticorpos contra a glicose-6-fosfato isomerase.
- Anemia e trombocitopenia podem ocorrer ou ser agravadas pela esplenomegalia (hiperesplenismo).
- A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) estão muito elevadas.
- Os níveis de imunoglobulina e imunocomplexo circulantes estão mais acentuados do que os encontrados em pacientes com artrite reumatoide (AR).
- A revisão do esfregaço de sangue periférico e da biopsia ou aspirado de medula óssea está indicada para descartar outras causas de neutropenia.

SÍNDROME DE SJÖGREN

❑ Definição

- A síndrome de Sjögren é uma condição autoimune inflamatória na qual as glândulas exócrinas, principalmente as glândulas lacrimais e salivares, são atacadas e destruídas pelas células imunes.
- É dividida nas formas primária (sem associação com outras patologias) e secundária, que está associada a outras condições reumáticas autoimunes, principalmente artrite reumatoide (mais comum) ou lúpus eritematoso sistêmico. Tanto na forma primária quanto na secundária da síndrome, o comprometimento funcional das glândulas exócrinas resulta no "complexo seco", que se caracteriza por xerostomia (ressecamento da boca) e xeroftalmia (ceratoconjuntivite seca).
- Os critérios de classificação da síndrome de Sjögren do American-European Consensus Group foram elaborados em 2002. Em 2012, novos critérios foram propostos pelo American College of Rheumatology e pela Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance. Segundo esses critérios mais recentes, a classificação da síndrome de Sjögren, que se aplica aos indivíduos com sinais/sintomas sugestivos da doença, o diagnóstico é feito quando existem pelo menos duas das três seguintes manifestações objetivas:
    - ▼ Pesquisa positiva no soro de anti-SSA/Ro e/ou anti-SSB/La *ou* pesquisa positiva para fator reumatoide e título de anticorpo antinuclear ≥ 1:320.
    - ▼ Biopsia de glândulas salivares labiais apresentando sialadenite linfocítica, com uma contagem de focos ≥ 1 foco/4 mm^2.
    - ▼ Ceratoconjuntivite seca com contagem de coloração ocular ≥ 3 (pressupondo que o indivíduo não está em uso atual de colírios para glaucoma e não se tenha submetido a cirurgia de córnea ou cirurgia cosmética em pálpebras nos últimos 5 anos).

❑ Quando suspeitar?

- Tipicamente, os pacientes com síndrome de Sjögren queixam-se de sintomas oculares, como xeroftalmia persistente há mais de 3 meses, e sintomas de xerostomia (p. ex., necessidade de beber água para conseguir engolir os alimentos). Estes sintomas podem estar associados a manifestações vagas, como fadiga e mialgia.
- A síndrome de Sjögren pode acometer pessoas de qualquer idade, entretanto, os sintomas geralmente aparecem entre os 45 e 55 anos de idade. Afeta 10 vezes mais as mulheres que os homens e aproximadamente 50% dos pacientes com síndrome de Sjögren também apresentam artrite reumatoide ou outra doença do tecido conjuntivo (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico).
- Ocasionalmente, outros tecidos ou órgãos são acometidos. Como resultado disso, os pacientes têm manifestações extraglandulares que incluem dor e rigidez nas articulações, mesmo na ausência de artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico, erupções cutâneas nos braços e nas pernas relacionadas com vasculite, ou inflamação nos pulmões, no fígado e nos rins.

❑ Achados laboratoriais

- Em dois terços dos pacientes, a pesquisa de anticorpo antinuclear é positiva, com títulos elevados e padrão de coloração salpicado fino (pela IFA).
- Anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La são frequentemente detectados no soro dos pacientes com síndrome de Sjögren e seu achado confirma o diagnóstico. Esses anticorpos também são encontrados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.
- A pesquisa do fator reumatoide é, com frequência, positiva por causa da associação da síndrome de Sjögren com artrite reumatoide.
- A proteína C reativa e a VHS estão tipicamente elevadas.
- Outros exames laboratoriais são indicados para investigar o acometimento sistêmico e extraglandular e incluem eletrólitos séricos, anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, crioglobulinas, provas de função hepática e exame de urina.
- Exames de imagem e exames complementares específicos das glândulas podem ajudar na confirmação do diagnóstico. Com frequência, os exames incluem teste de Schirmer (para mensurar a produção lacrimal), coloração rosa de bengala (a fim de avaliar a lesão às células epiteliais nas córneas e conjuntivas) e determinação do tempo de ruptura do filme lacrimal (com objetivo de determinar a função lacrimal global).

Leitura sugerida

Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L *et al*. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res.* 2012; 64(4):475-87.



VASCULITE AUTOIMUNE

Ver Vasculite (Capítulo 2, Distúrbios Cardiovasculares).

ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES

❑ Definição

- A arterite de células gigantes (arterite temporal) é uma vasculite sistêmica crônica de vasos de grande e médio calibre, acometendo, sobretudo, os ramos craniais das artérias que se originam no arco aórtico.
- O comprometimento visual é uma complicação importante da arterite de células gigantes e a falha em fazer esse diagnóstico pode resultar em perda irreversível da visão.
- Ver Tabela 9.1.

❑ Quando suspeitar?

- Os candidatos são pacientes com intensa cefaleia bitemporal, alterações visuais (basicamente perda visual unilateral, transitória e parcial), claudicação mandibular e manifestações de polimialgia reumática (30 a 50%

dos casos). Podem existir outras manifestações frequentes de inflamação sistêmica, que incluem fadiga, mal-estar geral, febre, anorexia, perda ponderal e sudorese noturna.

- A arterite de células gigantes acomete principalmente indivíduos com mais de 50 anos de idade, sendo extremamente rara em pessoas mais jovens. A incidência aumenta substancialmente com o envelhecimento, alcançando seu máximo na oitava década de vida.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico é predominantemente clínico. Os exames complementares são pertinentes, embora não sejam específicos.

- Aumento da velocidade de hemossedimentação (≥ 50 mm/h, média de 88 mm/h).
- Foi constatado que trombocitose com contagens de plaqueta superiores a 400.000/μl e níveis de proteína C reativa superiores a 2,45 mg/dl são os preditores laboratoriais mais fortes de biopsia positiva de artéria temporal.
- Elevação dos níveis de IgG e complemento.
- Anemia normocítica e normocrômica leve a moderada em aproximadamente 50% dos pacientes.
- Anormalidade discreta das provas de função hepática, principalmente elevação dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) e de fosfatase alcalina (ALP), em quase um terço dos pacientes.
- Elevação dos níveis de interleucina 6 (IL-6); os níveis estão relacionados com a atividade da doença.
- A biopsia do segmento arterial acometido (comumente a artéria temporal) e os exames de imagem podem confirmar o diagnóstico.

Leitura sugerida

Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology ant treatment. *Autoimmun Rev.* 2012; 11(6-7):A544-A54.

ARTERITE DE TAKAYASU

Ver Capítulo 2, Distúrbios Cardiovasculares.
Ver Tabela 9.1.

GRANULOMATOSE COM POLIANGIITE (GRANULOMATOSE DE WEGENER)

❑ Definição

- A granulomatose com poliangiite, também conhecida como granulomatose de Wegener, é uma doença autoimune multissistêmica caracterizada por inflamação granulomatosa e vasculite (vasos de pequeno e médio calibre).
- Poliangiite microscópica é outra vasculite associada à ANCA que é semelhante à granulomatose com poliangiite, e desta pode ser diferenciada pela ausência de formação de granuloma.
- Ver Tabela 9.1.

❑ Quando suspeitar?

- Os candidatos prováveis são aqueles com manifestações sistêmicas (p. ex., febre, mal-estar, artralgia e perda ponderal) e alterações importantes nas vias respiratórias superiores, inclusive sinusite, rinorreia persistente, secreção nasal purulenta ou sanguinolenta, ulcerações nasais, tosse, dispneia e hemoptise. O acometimento renal é comum nos pacientes com granulomatose com poliangiite e caracteriza-se por hematúria assintomática. Outros órgãos envolvidos incluem a pele (50% dos pacientes), os olhos (p. ex., conjuntivite, ulceração de córnea e vasculite retiniana), o sistema nervoso ou outros órgãos internos. Existe uma incidência elevada de trombose venosa profunda nos pacientes com granulomatose com poliangiite.
- Tanto homens quanto mulheres são acometidos, e a doença é muito mais comum em indivíduos brancos.

❑ Achados laboratoriais

- Aproximadamente 90% dos pacientes com doença ativa apresentam ANCA, mais frequentemente com padrão citoplasmático de coloração (c-ANCA). Na maioria dos casos, os anticorpos associados a esse padrão estão direcionados contra a proteinase 3 (PR3) localizada nos grânulos azurofílicos dos neutrófilos. Poucos pacientes com granulomatose com poliangiite apresentam anticorpos anti-MPO, que estão tipicamente associados a um padrão perinuclear de coloração (p-ANCA). Este padrão MPO-ANCA está vinculado basicamente à poliangiite microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangiite(síndrome de Churg-Strauss).
- Na granulomatose com poliangiite, é comum encontrar pesquisa de fator reumatoide positiva (títulos baixos), pesquisa de anticorpo antinuclear negativa e discreta hipergamaglobulinemia, sobretudo da classe IgA.
- O exame de urina e as determinações da creatinina sérica refletem o grau de comprometimento renal. Hematúria microscópica e proteinúria são achados comuns.
- Elevação da proteína C reativa e da VHS.
- Existe anemia normocítica e normocrômica leve em quase 50% dos pacientes.
- O diagnóstico precisa ser confirmado por biopsia de pulmão (maior rendimento), de vias respiratórias superiores ou de tecido renal.

GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGIITE (SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS)

❑ Definição

- A granulomatose eosinofílica com poliangiite, também conhecida como síndrome de Churg-Strauss ou granulomatose alérgica e angiite, é uma vasculite multissistêmica que acomete vasos sanguíneos de pequeno e médio calibre. Caracteriza-se por asma, rinite alérgica e sinusite, inflamação rica em eosinófilos e eosinofilia no sangue periférico.
- A granulomatose eosinofílica com poliangiite tem três fases:
  - Fase prodrômica (alérgica): caracterizada por inflamação das vias respiratórias (asma e rinite alérgica)
  - Fase eosinofílica: eosinofilia periférica e infiltração eosinofílica de múltiplos órgãos, sobretudo os pulmões e o sistema digestório
  - Fase vasculítica: vasculite sistêmica potencialmente fatal e, com frequência, associada à granulomatose vascular e extravascular.
- Ver Tabela 9.1.

❑ Quando suspeitar?

- Os candidatos são pacientes com asma mal controlada e vasculite eosinofílica necrosante. Além do acometimento dos pulmões e dos seios paranasais, os órgãos comumente afetados pela granulomatose eosinofílica com poliangiite são a pele, os rins, o sistema nervoso periférico, os sistemas digestório e o cardiovascular. O acometimento cardíaco é responsável por aproximadamente 50% das mortes atribuíveis à granulomatose eosinofílica com poliangiite.
- Granulomatose eosinofílica com poliangiite ocorre, com frequência, em pacientes com 40 a 60 anos de idade.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico fundamenta-se na combinação de biopsia de tecido (infiltrados eosinofílicos, necrose e vasculite eosinofílica de células gigantes) e exames complementares.

- Leucocitose com eosinofilia no sangue periférico (> 1.500/µl; normalmente na faixa de 5.000 a 9.000) é encontrada em aproximadamente 90% dos pacientes. Eosinofilia não é detectada em alguns casos por causa de flutuações espontâneas ou do uso de corticosteroides antes do diagnóstico.
- Anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos (ANCA) são encontrados em 40 a 60% dos casos de granulomatose eosinofílica com poliangiite. A maioria dos pacientes ANCA-positivos tem anticorpos contra mieloperoxidase (MPO) em padrão de coloração perinuclear (p-ANCA).
- Elevação dos níveis séricos de IgE durante a fase vasculítica.

- Hipergamaglobulinemia e elevação substancial da VHS e da proteína C reativa.
- Os componentes do complemento (C3, C4, CH50) podem estar normais ou elevados.
- Anemia normocrômica e normocítica.
- Proteinúria e hematúria microscópica podem ser encontradas.

Tabela 9.1 Critérios de classificação de vasculite de 1990 do American College of Rheumatology.

Granulomatose eosinofílica com poliangiite (síndrome de Churg-Strauss)	Arterite de células gigantes (arterite temporal)	Granulomatose com poliangiite (granulomatose de Wegener)	Púrpura de Henoch-Schönlein	Vasculite de hipersensibilidade	Poliarterite nodosa	Arterite de Takayasu
Existência de pelo menos 4 de 6 critérios (sensibilidade de 85%; especificidade de 99,7%): 1 Asma 2 Eosinofilia > 10% 3 Neuropatia (mono ou poli) 4) Infiltrados pulmonares, migratórios 5 Anormalidade nos seios paranasais 6 Eosinófilos extravasculares	Existência de pelo menos 3 de 5 critérios (sensibilidade de 94%; especificidade de 91%): 1 Idade por ocasião da instalação da doença ≥ 50 anos 2 Cefaleia de aparecimento recente 3 Dor à palpação ou diminuição da pulsação da artéria temporal 4 Aumento da velocidade de hemossedimentação (≥ 50 mm/h pelo método de Westergren) 5 Biopsia arterial anormal, mostrando vasculite caracterizada por predominância de infiltração por células mononucleares ou inflamação granulomatosa, geralmente com células gigantes multinucleares	Existência de pelo menos 2 de 4 critérios (sensibilidade de 88%; especificidade de 92%): 1 Inflamação nasal ou oral (p. ex., ulcerações orais ou secreção nasal purulenta ou sanguinolenta) 2) Radiografia de tórax anormal revelando nódulos, infiltrados fixos ou cavidades 3 Exame do sedimento urinário mostrando micro-hematúria (> 5 hemácias por campo de grande aumento) ou cilindros eritrocitários 4 Alterações histológicas mostram inflamação granulomatosa na parede de uma artéria ou	Existência de pelo menos 2 de 4 critérios (sensibilidade de 87%; especificidade de 88%): 1 Púrpura palpável (não relacionada com trombocitopenia) 2) Idade por ocasião do aparecimento da doença ≥ 20 anos 3 Dor abdominal difusa, que piora após as refeições, ou diagnóstico de isquemia intestinal, geralmente incluindo diarreia sanguinolenta 4 Alterações histológicas revelam granulócitos nas paredes das arteríolas ou vênulas	Existência de pelo menos 3 de 5 critérios (sensibilidade de 71%; especificidade de 84%): 1 Idade por ocasião do aparecimento da doença > 16 anos 2 Medicação foi usada por ocasião do aparecimento dos sinais/sintomas e pode ter sido um fator precipitante 3 Púrpura palpável (não clareia à compressão nem está relacionada com trombocitopenia) 4) Erupção cutânea maculopapular 5 Biopsia mostra granulócitos em torno de uma arteríola ou vênula	Existência de pelo menos 3 de 10 critérios (sensibilidade de 82%; especificidade de 87%): 1 Perda ponderal ≥ 4 kg 2 Livedo reticular 3 Dor espontânea ou à palpação dos testículos 4 Mialgia, fraqueza muscular ou dor à palpação da perna 5 Mononeuropatia ou polineuropatia 6 Ocorrência de hipertensão arterial com pressão arterial diastólica > 90 mmHg 7 Níveis sanguíneos elevados de ureia (> 40 mg/dl) ou de creatinina (> 1,5 mg/dl) 8 Evidências de infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) 9 Anormalidades características na arteriografia 10 Biopsia de artéria de pequeno ou médio calibre mostra neutrófilos	Existência de pelo menos 3 de 6 critérios (sensibilidade de 91%; especificidade de 98%): 1 Idade por ocasião do aparecimento da doença < 40 anos 2 Claudicação de membros (principalmente dos membros superiores) 3) Diminuição do pulso da artéria braquial 4 Diferença entre a pressão arterial aferida nos dois braços > 10 mmHg 5 Sopro sobre as artérias subclávias ou sobre a aorta 6 Arteriografia revela estreitamento ou oclusão de toda a aorta, de seus ramos primários ou de grandes artérias na parte proximal dos membros

		na área perivascular ou extravascular (artéria ou arteríola)		polimorfonucleares	superiores ou inferiores (as alterações em geral são focais ou segmentares)

Adaptada da American College of Rheumatology (www.rheumatology.org).

POLIARTERITE NODOSA

❑ Definição

- Esta arterite necrosante sistêmica acomete artérias musculares de calibre médio, com eventual comprometimento de pequenas artérias musculares.
- Ver Tabela 9.1.

❑ Quando suspeitar?

- Os candidatos são indivíduos de meia-idade ou idosos que apresentam manifestações inespecíficas de fadiga, artralgia, fraqueza muscular ou febre. Estas manifestações podem estar associadas a sinais de comprometimento multissistêmico, como hipertensão arterial, insuficiência renal, disfunção neurológica, lesões cutâneas, envolvimento muscular ou dor abdominal.
- A condição é mais comum em homens do que nas mulheres e pode ser precedida por infecção pelo vírus da hepatite B ou da hepatite C.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas, sendo confirmado por biopsia dos órgãos acometidos. Os exames laboratoriais não confirmam o diagnóstico.

- Elevação da VHS e da proteína C reativa.
- As provas sorológicas são valiosas porque possibilitam descartar outros distúrbios autoimunes e estreitam o diagnóstico diferencial. De modo geral, a pesquisa de ANCA é negativa nos pacientes com poliarterite nodosa.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

- Ver Capítulo 2, Distúrbios Cardiovasculares; ver também Nefrite na púrpura de Henoch-Schönlein no Capítulo 7, Distúrbios Renais.
- Ver Tabela 9.1.

VASCULITE DE HIPERSENSIBILIDADE

❑ Definição

- A vasculite de hipersensibilidade acomete pequenos vasos da pele, podendo ser idiopática ou secundária a tratamento medicamentoso ou infecções.
- Ver Tabela 9.1.

❑ Quando suspeitar?

- Os pacientes com vasculite de hipersensibilidade apresentam lesões cutâneas, púrpura palpável e/ou petéquias que podem surgir após o início de terapia medicamentosa ou infecção (p. ex., infecção por vírus da hepatite C com crioglobulinemia). Outros achados incluem febre, urticária e artralgia.
- O acometimento de vísceras não é comum.

- **Achados laboratoriais**

O diagnóstico fundamenta-se em achados clínicos e no relato de tratamento medicamentoso ou de infecção. Tipicamente, a biopsia de pele revela vasculite leucocitoclástica.

- Ocorrem redução dos níveis de complemento e elevação da VHS.
- Crioglobulinemia sérica mista pode ser verificada em pacientes cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C (HCV).

CAPÍTULO 10

Doenças do Sistema Digestório

L. Michael Snyder e Michael J. Mitchell

Colite ulcerativa crônica inespecífica
Má absorção
Índice de absorção dos carboidratos
Doença celíaca (enteropatia glúten-sensível, espru não tropical, esteatorreia idiopática)
Enteropatia, perdedora de proteína
Colite colagenosa
Colite pseudomembranosa
Íleo biliar
Gastrenterite, eosinofílica

Hemorragia digestiva

Hemorragia digestiva alta (no adulto)
Hemorragia digestiva, intestino delgado
Hemorragia digestiva baixa aguda (no adulto)

Hepatomegalia

Esteatose hepática
Carcinoma hepatocelular (hepatoma)

Icterícia (ver Hepatomegalia)

Hiperbilirrubinemia

Doenças associadas a icterícia

Hiperbilirrubinemia conjugada/icterícia hepatocelular
Doenças infecciosas | Hepatites virais
Distúrbios vasculares e isquêmicos do fígado

Obstrução biliar extra-hepática completa

Doenças da vesícula biliar e dos ductos (intra-hepáticos e extra-hepáticos) (ver Dor abdominal)
Câncer de vesícula biliar e ductos biliares
Colangite aguda
Colangite esclerosante primária
Colecistite aguda
Colecistite crônica
Coledocolitíase
Atresia biliar extra-hepática congênita
Outras considerações
Colestase com obstrução intra-hepática
Cirrose biliar primária (cirrose colangiolítica, cirrose hipertrófica de Hanot, colangite destrutiva não supurativa crônica etc.)
Hiperbilirrubinemia conjugada congênita
Síndrome de Rotor

Causas de hiperbilirrubinemia não conjugada

Bilirrubinemia não conjugada
Icterícia fisiológica
Icterícia não fisiológica

Causas hereditárais e/ou congênitas de hiperbilirrubinemia não conjugada

Síndrome de Crigler-Najjar (déficit hereditário de glicuroniltransferase)
Doença de Gilbert
Icterícia neonatal: icterícia do leite materno
Síndrome de Lucey-Driscoll (hiperbilirrubinemia familiar transitória neonatal)
Doença de Wilson
Traumatismo

Este capítulo trata, especificamente, de várias apresentações clínicas comuns do sistema digestório: dor abdominal (aguda e crônica); ascite; diarreia (aguda e crônica); hemorragia digestiva alta e baixa; hepatomegalia; icterícia e doenças associadas, como hepatite. Quando apropriada, a discussão também envolve procedimentos radiológicos e endoscópicos como parte da avaliação diagnóstica.



DOENÇAS ASSOCIADAS A DOR ABDOMINAL (AGUDA E CRÔNICA)

Definição

Define-se o termo abdome agudo como um episódio de dor abdominal intensa, de várias horas de duração ou mais, que exige atenção médica. O abdome agudo tem, em geral, mas não necessariamente, uma causa cirúrgica. Entretanto, o termo "abdome agudo" não deve ser associado a necessidade de cirurgia de emergência. A anamnese e o exame físico ainda são os aspectos mais importantes do diagnóstico. O aspecto fundamental na avaliação de pacientes com abdome agudo é o diagnóstico precoce.

❑ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial do abdome agudo é mais adequadamente considerado com base em sua localização anatômica (Tabela 10.1)

- As causas ginecológicas comuns de dor no quadrante inferior do abdome são *mittelschmerz* (dor na ovulação), cisto ovariano, endometriose, miomas, torção ovariana, doença inflamatória pélvica (DIP), tumor de ovário, gravidez ectópica, infecção do útero, ameaça de aborto e dor no ligamento redondo secundária à gravidez
- As condições clínicas que podem se manifestar como abdome agudo são numerosas. São exemplos comuns pneumonias dos lobos inferiores, infarto agudo do miocárdio (IAM), cetoacidose diabética (CAD), hepatite aguda, porfiria, hemorragia suprarrenal e problemas musculoesqueléticos. A apendicite é um diagnóstico clínico. A tríade de dor no quadrante inferior direito do abdome, anorexia e leucocitose constitui a ferramenta diagnóstica mais sensível. Em geral, o início da dor é seguido por náuseas e vômitos. O paciente pode apresentar febre baixa e leucocitose discreta. Temperaturas corporais mais altas ou leucocitose sugerem perfuração
- Em 30% dos pacientes com apendicite ocorre leucocitose, enquanto 95% apresentam desvio para a esquerda
- A intensidade da dor é um tanto proporcional ao grau de irritação do peritônio parietal. Por conseguinte, um apêndice retrocecal (que é a localização mais comum) pode causar apenas dor surda, devido à ausência de contato com o peritônio parietal.

Tabela 10.1 Diagnóstico diferencial do abdome agudo.

Dor no quadrante superior direito do abdome	Dor no quadrante inferior direito do abdome
Colecistite	Apendicite
Coledocolitíase	Ruptura de cisto ovariano
Colangite	Divertículo de Meckel
Hepatite	Diverticulite cecal
Tumores hepáticos	Colecistite
Abscesso hepático	Cólon perfurado
Apendicite	Câncer de cólon
Úlcera péptica	Infecção urinária
Úlcera perfurada	Obstrução do intestino delgado
Pancreatite	Doença intestinal inflamatória (DII)
Gastrite	Nefrolitíase
Pielonefrite	Pielonefrite
Nefrolitíase	Gravidez ectópica
Pneumonia	Encarceramento intestinal
	Doença inflamatória pélvica (DIP)
Dor no quadrante superior esquerdo do abdome	**Dor no quadrante inferior esquerdo do abdome**
Úlcera péptica	Diverticulite
Úlcera perfurada	Vólvulo sigmoide
Gastrite	Cólon perfurado
Doença esplênica (p. ex., infarto, abscesso ou ruptura)	Câncer de cólon
Doença por refluxo gastresofágico	Infecção urinária

Aneurisma dissecante de aorta	Obstrução do intestino delgado
Pielonefrite	DII
Nefrolitíase	Nefrolitíase
Hérnia hiatal	Pielonefrite
Síndrome de Boerhaave (ou seja, ruptura do esôfago)	Gravidez ectópica
Laceração de Mallory-Weiss	Encarceramento
Diverticulite	DIP
Obstrução intestinal	
Dor mesoepigástrica	
Úlcera péptica	
Úlcera perfurada	
Pancreatite	
Aneurisma da aorta abdominal	
Varizes esofágicas	
Hérnia hiatal	
Síndrome de Boerhaave (ou seja, ruptura do esôfago)	
Laceração de Mallory-Weiss	

❑ Achados laboratoriais

- São realizados exames laboratoriais para sustentar uma hipótese clínica. Em geral, a avaliação envolve hemograma completo, provas de função hepática, amilase e lipase, coagulograma, exame de urina e teste para gravidez
  - Deve-se obter o nível de ácido láctico se houver suspeita de isquemia intestinal. Os níveis elevados estão associados a hipoperfusão tecidual
  - Os níveis de beta-hCG devem ser determinados em todas as mulheres de idade fértil para descartar a possibilidade de gravidez ectópica
- Exames radiológicos
  - Deve-se obter uma radiografia de tórax em todos os pacientes com abdome agudo, a fim de descartar a existência de ar livre. A pneumonia pode se manifestar como abdome agudo
  - A radiografia do abdome (rotina para abdome agudo) é mais efetiva para a detecção de obstrução intestinal ou pneumoperitônio. É necessária uma incidência em posição ortostática e outra em decúbito dorsal
    - Pode ocorrer apendicolito em 15% dos pacientes com apendicite, enquanto cálculos renais também podem ser visualizados em até 85% dos casos
    - Outros achados radiográficos de apendicite aguda são íleo paralítico no quadrante inferior direito, desaparecimento da sombra do músculo psoas, deformidade do contorno cecal, existência de ar livre e densidade de tecidos moles
- A ultrassonografia (US) do abdome é o exame de escolha quando existe a suspeita de colecistite aguda ou cisto ovariano. Um sinal de Murphy ultrassonográfico é mais sensível do que o sinal de Murphy clínico para a colecistite aguda. Pode-se visualizar um apêndice inflamado na US com compressão (faixa de sensibilidade de 80 a 90%)
- A TC também pode ser realizada para o diagnóstico de apendicite em pacientes com sintomas clínicos ambíguos
  - A existência de ar no apêndice ou um apêndice contrastado de aspecto normal praticamente descarta o diagnóstico de apendicite
  - A TC proporciona um diagnóstico alternativo em 15% dos pacientes avaliados para apendicite
- A arteriografia é o exame a ser solicitado quando existe a suspeita de isquemia mesentérica.

DIST ÚRBIOS DO ESÔFAGO

SÍNDROME DE MALLORY-WEISS

❑ **Definição**

A síndrome de Mallory-Weiss caracteriza-se por laceração cardioesofágica espontânea, habitualmente causada por ânsia de vômito excessiva. Os achados laboratoriais devem-se à hemorragia em consequência da laceração cardioesofágica.

PERFURAÇÃO ESPONTÂNEA DO ESÔFAGO

Na perfuração espontânea, o conteúdo gástrico é encontrado no líquido de toracocentese.

SÍNDROME DE PLUMMER-VINSON

❑ **Definição**

A síndrome de Plummer-Vinson é uma anemia ferropriva associada a disfagia, gastrite atrófica, glossite etc. Está associada a risco aumentado de câncer de esôfago e hipofaringe.

DISTÚRBIOS DO ESTÔMAGO

GASTRITE CRÔNICA

- O diagnóstico de gastrite crônica depende da biopsia da mucosa gástrica.

❑ **Atrófica (gastrite do tipo A, tipo autoimune)**

- O antro gástrico é preservado
- Os anticorpos contra as células parietais e contra o fator intrínseco ajudam a identificar os pacientes propensos ao desenvolvimento de anemia perniciosa
- As manifestações características são:
  - Acloridria
  - Megaloblastose com déficit de vitamina B_{12}
  - Hipergastrinemia (devido à hiperplasia das células produtoras de gastrina)
  - Carcinoides gástricos
  - Baixas concentrações séricas de pepsinogênio I
- Os achados laboratoriais podem se dever a outras doenças autoimunes concomitantes (p. ex., tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, doença de Graves, miastenia *gravis,* hipoparatireoidismo, DM do tipo 1).

❑ **Não atrófica (gastrite do tipo B)**

- O antro gástrico é acometido
- Podem ocorrer anemia causada por déficit de ferro e má absorção
- A infecção por *Helicobacter pylori* é detectada em, aproximadamente, 80% dos pacientes com úlcera péptica e gastrite crônica. O diagnóstico é estabelecido por biopsia, cultura, coloração de Gram direta, prova da urease e provas sorológicas
- A hipogastrinemia é causada pela destruição das células produtoras de gastrina no antro
- A gastrite crônica antral é consistentemente observada em pacientes com úlcera gástrica benigna
- Os exames para ácido gástrico são de valor limitado. A hipocloridria grave ou a acloridria após estimulação máxima costuma indicar atrofia da mucosa.

❑ **Outras causas**

- Infecções (outras bactérias [sífilis], virais [p. ex., CMV], parasitárias [p. ex., anisaquíase], fúngicas)
- Química (p. ex., AINEs, refluxo de bile, outros fármacos)
- Gastrite linfocítica
- Gastrenterite eosinofílica
- Granulomatose não infecciosa (p. ex., sarcoidose, doença de Crohn)
- Doença de Ménétrier
- Radiação.

CARCINOMA DO ESTÔMAGO

❑ **Achados laboratoriais**

O carcinoma do estômago sempre deve ser pesquisado com triagem profilática periódica em pacientes de alto risco, sobretudo aqueles com anemia perniciosa, atrofia gástrica ou pólipos gástricos.

Citologia: a citologia esfoliativa é positiva em 80% dos pacientes; são obtidos resultados falso-positivos em menos de 2%.

Marcadores tumorais: nível sérico elevado de antígeno carcinoembrionário (> 5 ng/dl) em 40 a 50% dos pacientes com metástases e em 10 a 20% dos pacientes com doença cirurgicamente ressecável. Podem ser úteis no monitoramento pós-operatório para recidiva ou para estimar a carga tumoral metastática. Nível sérico elevado de AFP e CA 19-9 em 30% dos pacientes, habitualmente com doença incurável. Os marcadores não são úteis para detecção precoce.

Análise gástrica: normal em 25% dos pacientes. Hipocloridria em 25% dos pacientes. Acloridria após a administração de histamina ou betazol em 50% dos pacientes.

Principais exames laboratoriais: anemia causada por perda crônica de sangue. Presença de sangue oculto nas fezes.

DISTÚRBIOS DO PÂNCREAS

CARCINOMA DO PÂNCREAS

CORPO OU CAUDA

❑ **Achados laboratoriais**

Exames de imagem: os exames mais úteis são a ultrassonografia ou a TC, seguidas por CPRE (quando se obtém também uma amostra de líquido para análise citológica e provas de função pancreática). Essa combinação estabelece o diagnóstico corretamente ou exclui o câncer de pâncreas em 90% dos casos ou mais. A CPRE com citologia por escovado apresenta S/E ≤ 25%/≤ 100%. A cintigrafia do pâncreas pode ser efetuada (Se75) para lesões de > 2 cm.

Histologia: a biopsia por agulha guiada por ultrassonografia tem uma sensibilidade relatada de 80 a 90%; os resultados falso-positivos são raros.

Marcadores tumorais: os marcadores séricos para tumor (CA 19-9, antígeno carcinoembrionário etc.) costumam ser normais. No carcinoma de pâncreas, o CA 19-9 apresenta S/E = 70%/87%, VPP = 59% e VPN = 92%; não há diferenças quanto à sensibilidade entre doença local e doença metastática. Esses marcadores, que estão frequentemente normais nos estágios iniciais, *não são úteis para triagem.* Os valores elevados podem ajudar a diferenciar a doença benigna do câncer. Ocorre declínio para valores normais em 3 a 6 meses se o câncer for totalmente removido, de modo que sua determinação pode ser útil para o prognóstico e o acompanhamento. Os marcadores tumorais detectam a ocorrência de recidiva do tumor 2 a 20 semanas antes do aparecimento de evidências clínicas. Não são específicos para o pâncreas, visto que também podem ser observados níveis elevados em outros cânceres GI, sobretudo os que acometem o cólon e o ducto biliar. Foi relatado um aumento do nível de

CEA na bile (obtida por drenagem trans-hepática percutânea) em 76% de um pequeno grupo de casos.

A razão *testosterona*: di-hidrotestosterona < 5 (normal: aproximadamente 10) em > 70% dos homens com câncer de pâncreas (devido à conversão aumentada pelo tumor); é menos sensível, porém mais específica do que o CA 19-9 e é observada em uma maior proporção de tumores no estágio I.

Amilase e lipase séricas: os níveis podem estar discretamente elevados nos estágios iniciais (< 10% dos casos); com a destruição posterior do pâncreas, os níveis normalizam-se ou diminuem. Podem aumentar após estimulação com secretina-pancreozimina antes de a destruição ser extensa; por conseguinte, o aumento é menos pronunciado com uma curva de tolerância à glicose diabética. A resposta da amilase sérica é menos confiável. Ver seção Glicoproteína 2 sérica.

Tolerância à glicose: a curva é do tipo diabético, com diabetes franco em 20% dos pacientes com câncer de pâncreas. A curva de glicemia achatada em resposta ao teste de tolerância com tolbutamida por via IV indica destruição do tecido das ilhotas pancreáticas. *O aparecimento de diabetes melito instável e sensível à insulina em um homem de idade avançada deve levantar a suspeita de carcinoma de pâncreas.*

Nível sérico da fosfatase alcalina (LAP): elevado (> 300 U) em 60% dos pacientes com carcinoma de pâncreas, devido a metástases hepáticas ou à obstrução das vias biliares. *Pode também estar aumentado na doença hepática crônica.*

Outros exames: o teste com trioleína-I^{131} expõe a obstrução do ducto pancreático com ausência de lipase no intestino, o que resulta em curvas sanguíneas achatadas e aumento da excreção fecal.

CABEÇA (VER ICTERÍCIA)

- As provas de função pancreática anormais e o aumento dos marcadores tumorais que ocorrem no carcinoma do corpo do pâncreas podem ser evidentes.

❑ Achados laboratoriais

Principais exames laboratoriais: a bilirrubina sérica está elevada (12 a 25 mg/dl), principalmente a fração conjugada (aumento persistente e não flutuante). Os níveis séricos de ALP estão elevados. Ausência de urobilinogênio na urina e nas fezes. Aumento do colesterol sérico (habitualmente > 300 mg/dl), sem diminuição dos ésteres. Outras provas de função hepática estão habitualmente normais. Ver seção Glicoproteína 2 sérica.

Hematologia: prolongamento do tempo de protrombina (TP); normal após a administração de vitamina K por via IV.

Outros: a estimulação com secretina-colecistocinina demonstra uma obstrução do ducto, quando a intubação duodenal revela um volume diminuído do conteúdo duodenal (< 10 ml/período de coleta de 10 min), com níveis de bicarbonato e enzimas habitualmente normais no conteúdo duodenal. A destruição acinar (como a que ocorre na pancreatite) mostra um volume normal (20 a 30 ml/período de coleta de 10 min), porém os níveis de bicarbonato e enzimas podem estar diminuídos. Observa-se a ocorrência de anormalidade no volume, nível de bicarbonato ou ambos em 60 a 80% dos pacientes com pancreatite ou câncer. No carcinoma, o resultado do teste depende da extensão relativa e da combinação de destruição acinar e obstrução ductal.

Histologia: o exame citológico do conteúdo duodenal revela células malignas em 40% dos pacientes. Podem ser observadas células malignas em até 80% dos pacientes com câncer periampular.

FIBROSE CÍSTICA DO PÂNCREAS

Principais exames laboratoriais: alcalose metabólica hipoclorêmica e hipopotassemia. A eletroforese das proteínas séricas revela aumento da IgG e da IgA com doença pulmonar progressiva; a IgM e a IgD não exibem elevação considerável. Com frequência, o nível sérico de albumina está diminuído (devido à hemodiluição em decorrência do *cor pulmonale*; pode ocorrer antes de o comprometimento cardíaco ser clinicamente aparente). Os níveis séricos de cloreto, sódio, potássio, cálcio e fósforo estão normais, a não ser que ocorram complicações (p. ex., doença pulmonar crônica com acúmulo de CO_2; a perda maciça de sal devido à sudorese pode causar hiponatremia). Os

eletrólitos urinários estão normais. Há perda excessiva de eletrólitos no suor e nas fezes. Também ocorre comprometimento da tolerância à glicose em aproximadamente 40% dos pacientes com glicosúria; a hiperglicemia precede o DM em 8% dos casos. Há desnutrição proteico-calórica, hipoproteinemia; má absorção de gordura com déficit de vitaminas. As fezes e o líquido duodenal demonstram ausência de digestão da gelatina do filme de raios X pela tripsina; o teste de triagem é útil em crianças de até 4 anos de idade; produção diminuída de quimiotripsina.

Achados da saliva: a saliva submandibular é mais turva, com concentrações aumentadas de cálcio, proteína total, amilase, cloreto e sódio, mas não de potássio. Em geral, essas alterações não são encontradas na saliva das glândulas parótidas.

Outros achados: doença hepática franca, como cirrose, esteatose hepática, estenose dos ductos biliares e colelitíase, em ≤ 5% dos casos. Íleo meconial nos primeiros meses de vida. Há pancreatite crônica ou aguda e recorrente. A frequência de insuficiência pancreática com 1 ano de idade é superior a 90%; nos adultos, é de > 95%. Incidência aumentada de cânceres do sistema digestório. As anormalidades dos sistemas genital e urinário, com aspermia em 98% dos casos, devido a alterações obstrutivas nos ductos deferentes e epidídimo, são confirmadas por biopsia testicular.

MACROAMILASEMIA (ARTEFATO IN VIVO)

❑ Definição

Complexo de amilase com IgA, IgG ou outras proteínas plasmáticas de alto peso molecular, que não pode ser filtrado pelo glomérulo em virtude de seu grande tamanho, sem sintomas específicos nem doenças associados.

❑ Achados laboratoriais

Principais exames laboratoriais: a lipase sérica está normal; com razão normal entre amilase pancreática e salivar. A amilase na urina está normal ou baixa. O nível sérico de amilase encontra-se *persistentemente* elevado (com frequência, 1 a 4× o normal) sem causa aparente. Uma razão de depuração da amilase-creatinina de < 1% com função renal normal é muito útil para esse diagnóstico; deve levar o médico a suspeitar desse diagnóstico. A macroamilase é identificada no soro por filtração em gel especial ou por técnica de ultracentrifugação.

❑ Limitações

- A macroamilase pode ser encontrada em cerca de 1% dos pacientes selecionados aleatoriamente e em 2,5% dos indivíduos com níveis séricos aumentados de amilase. Os mesmos achados também podem ocorrer em pacientes com hiperamilasemia de peso molecular normal, em que o excesso de amilase consiste principalmente na isoamilase dos tipos 2 e 3 das glândulas salivares.

PANCREATITE

PANCREATITE AGUDA

❑ Achados laboratoriais

Lipase: os níveis séricos de lipase aumentam dentro de 3 a 6 h, com pico em 24 h, costumando retornar a valores normais no decorrer de um período de 8 a 14 dias; é superior à amilase; os níveis aumentam em maior grau e podem permanecer elevados por até 14 dias após a normalização da amilase. Em pacientes com sinais de pancreatite aguda, existe uma alta probabilidade de pancreatite (especificidade clínica = 85%) quando os níveis de lipase são ≥ 5× o limite superior da normalidade (LSN); quando os valores modificam-se significativamente com o passar do tempo; e se as alterações da amilase e da lipase forem concordantes. (*Os níveis de amilase sempre devem ser determinados toda vez que a amilase for medida.*) A lipase urinária não tem utilidade clínica. Foi sugerido que uma razão lipase:amilase > 3 (e, sobretudo > 5) indica pancreatite alcoólica, mais do que não alcoólica. Se o nível de lipase for ≥ 5 o LSN, a pancreatite aguda ou rejeição de órgão são altamente prováveis, porém improváveis se for < 3× o LSN (Figura 10.1).

Amilase: a elevação começa dentro de 3 a 6 h; os níveis aumentam rapidamente dentro de 8 h em 75% dos pacientes, alcançam um valor máximo em 20 a 30 h e podem persistir por 48 a 72 h; a sensibilidade é de > 95% durante as primeiras 12 a 24 h. O aumento pode ser de ≤ 40× o normal, porém a magnitude da elevação e a taxa de declínio não se correlacionam com a gravidade da doença, o prognóstico ou a taxa de resolução. Em pacientes com sinais de pancreatite aguda, um nível de amilase > 3× o LSN ou > 600 unidades Somogyi/dl é bem sugestivo de pancreatite aguda. Um aumento dentro de > 7 a 10 dias sugere um câncer associado de pâncreas ou pseudocisto, ascite pancreática ou etiologia não pancreática. Podem ser observados valores altos semelhantes na obstrução do ducto pancreático; esses níveis tendem a cair depois de vários dias; ≤ 19% dos pacientes com pancreatite aguda (sobretudo quando examinados mais de 2 dias após o aparecimento dos sintomas) podem apresentar valores normais, sobretudo com uma etiologia alcoólica e com maior duração dos sintomas, mesmo quando estão morrendo em decorrência de pancreatite aguda. Os níveis de amilase também podem estar normais na pancreatite crônica recidivante e em pacientes com hipertrigliceridemia (interferência técnica com o teste). A amilase costuma estar normal na pancreatite alcoólica aguda. Sugere-se um abdome agudo em consequência de infarto ou perfuração GI, mais do que a pancreatite aguda, por meio de uma elevação apenas moderada dos níveis séricos de amilase e lipase (< 3× o LSN) e evidências de bacteriemia. Entre os pacientes com intoxicação alcoólica aguda, 10 a 40% apresentam níveis séricos elevados de amilase (cerca da metade é do tipo salivar); com frequência, esses pacientes apresentam dor abdominal, porém o nível sérico elevado de amilase costuma ser < 3× o LSN. Níveis > 25%× o LSN indicam um tumor metastático, mais do que pancreatite. O nível sérico de isoamilase pancreática pode distinguir elevações devido à amilase salivar, que é responsável por 25% de todos os valores elevados. (Nos indivíduos saudáveis, 40% da amilase sérica total é do tipo pancreático, enquanto 60% são do tipo salivar.) Um aumento apenas discreto nos níveis séricos de amilase e lipase sugere um diagnóstico diferente do que o de pancreatite aguda. *Muitos fármacos provocam elevação dos níveis séricos tanto de amilase quanto de lipase.*

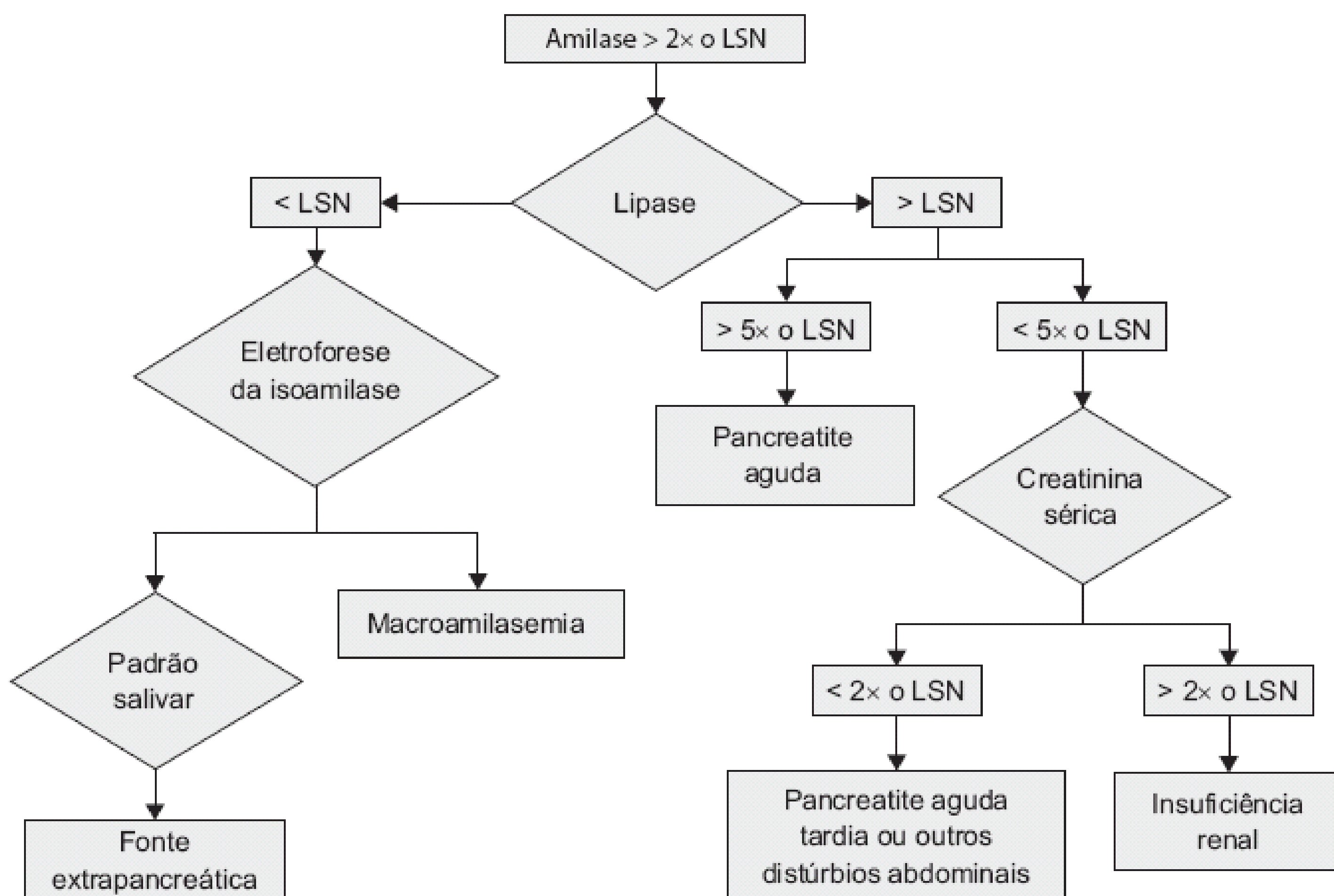


Figura 10.1 Algoritmo para os níveis séricos elevados de amilase e lipase. LSN, limite superior da normalidade.

O aumento da amilase urinária tende a sinalizar as alterações séricas com um intervalo de 6 a 10 h; todavia, às vezes, os níveis urinários elevados são mais acentuados e de maior duração do que os níveis séricos. O nível de amilase na urina de 24 h pode estar normal, mesmo quando algumas das amostras de 1 h demonstram valores

elevados. Os níveis de amilase em amostras de urina de 1 h podem ser úteis. A razão de depuração entre amilase e creatinina está aumentada (> 5%) e evita o problema de amostras de urina obtidas em determinada hora; observa-se também um aumento em qualquer condição capaz de diminuir a reabsorção tubular de amilase (p. ex., queimaduras graves, CAD, insuficiência renal crônica, mieloma múltiplo, perfuração duodenal aguda). Considera-se o teste inespecífico e, hoje em dia, não é incentivado por alguns, porém ainda recomendado por outros.

Cálcio: os níveis séricos de cálcio estão diminuídos nos casos graves dentro de 1 a 9 dias após o início (devido à ligação a sabões na necrose gordurosa). A diminuição costuma ocorrer após a normalização dos níveis de amilase e lipase. Pode ocorrer tetania. (*Deve-se excluir a possibilidade de hiperparatireoidismo se o nível sérico de cálcio estiver elevado ou se não cair na hiperamilasemia da pancreatite aguda.*)

Bilirrubina: os níveis séricos de bilirrubina podem estar elevados quando a pancreatite tem sua origem nas vias biliares; todavia, costumam estar normais na pancreatite alcoólica. Os níveis séricos de ALP, ALT e AST podem aumentar e acompanhar o nível sérico de bilirrubina, e não os níveis de amilase, lipase ou cálcio. A elevação acentuada dos níveis séricos de amilase (p. ex., > 2.000 U/l) também é sugestiva de origem nas vias biliares. Uma flutuação de mais de 50% nos níveis séricos de bilirrubina, ALP, ALT e AST em 24 h sugere obstrução biliar intermitente.

Tripsina: o nível sérico de tripsina apresenta-se aumentado. Em virtude de sua alta sensibilidade, um valor normal é útil para descartar a pancreatite aguda. Todavia, sua baixa especificidade (níveis elevados em uma grande proporção de pacientes com doenças hepatobiliares, intestinais e outras doenças, bem como insuficiência renal; e níveis elevados em 13% dos pacientes com pancreatite crônica e em 50% daqueles com carcinoma de pâncreas) e a tecnologia RIA limitam sua utilidade.

PCR: os níveis alcançam um pico dentro de 3 dias após o início da dor; em 48 h, a sensibilidade = 65 a 100%, VPP = 37 a 77%. Um nível de 150 mg/l distingue entre doença leve e grave.

Critérios laboratoriais para a doença grave ou preditor de mortalidade:

- PaO_2 < 60 μmol/l
- Creatinina > 2 mg/dl após reidratação
- Nível de glicemia > 250 mg/dl
- Hemoconcentração (Hct > 47% ou ausência de diminuição dentro de 24 h após a admissão); todavia, o Hct pode estar diminuído na pancreatite hemorrágica grave
- Sangramento GI > 500 ml/24 h
- Presença, volume e cor do líquido peritoneal
- A metemalbumina pode estar aumentada no soro e no líquido ascítico (LA) na pancreatite hemorrágica (grave), mas não edematosa (leve); pode diferenciar essas duas condições, mas não se mostra útil para o diagnóstico de pancreatite aguda
- A contagem de leucócitos exibe elevação discreta a moderada (10.000 a 20.000/μl)
- Ocorre glicosúria em 25% dos pacientes
- Podem ocorrer hipopotassemia, alcalose metabólica ou acidose láctica.

Achados laboratoriais devido a condições predisponentes (que podem ser múltiplas):

- O consumo excessivo de álcool é responsável por, aproximadamente, 36% dos casos
- A doença das vias biliares responde por 17% dos casos
- A forma idiopática é responsável por > 36% dos casos
- Infecções (sobretudo virais, como caxumba e vírus Vírus Coxsackie, CMV e AIDS)
- O traumatismo e os fatores pós-operatórios respondem por > 8% dos casos
- Os fármacos (p. ex., esteroides, tiazídicos, azatioprina, estrogênios, sulfonamidas; crianças em uso de ácido valproico) são responsáveis por > 5% dos casos
- A hipertrigliceridemia (hiperlipidemia – tipos V, I, IV) representa 7% dos casos
- Hipercalcemia de qualquer etiologia

- Tumores (pâncreas, ampola)
- Anormalidades anatômicas na região da ampola que causam obstrução (p. ex., pâncreas anular, doença de Crohn, divertículo duodenal)
- Hereditariedade
- Insuficiência renal; transplante renal
- Diversos (p. ex., colagenose, gravidez, isquemia, picadas de escorpião, parasitos que causam obstrução do ducto pancreático [*Ascaris,* trematódeo], síndrome de Reye, hepatite fulminante, hipotensão grave, embolização por colesterol).

Achados laboratoriais devido a complicações:

- Pseudocistos do pâncreas
- Infecção ou abscesso pancreáticos diagnosticados pelo aumento da contagem de leucócitos, coloração de Gram e cultura do aspirado
- Polisserosite (superfícies peritoneal, pleural, pericárdica e sinovial). A ascite pode apresentar um líquido turvo ou sanguinolento ou com cor de "suco de ameixa", de 0,5 a 2,0 l de volume, com nível aumentado de amilase, que é superior a seu nível sérico. Não há bile evidente (diferentemente da úlcera perfurada). A coloração de Gram não revela nenhuma bactéria (diferentemente do infarto intestinal). Nível de proteína > 3 g/dl e acentuado aumentado da amilase
- Pode ocorrer síndrome de angústia respiratória do adulto (com derrame pleural, exsudato alveolar ou ambos) em, aproximadamente, 40% dos pacientes; verifica-se a presença de hipoxemia arterial
- CIVD
- Choque hipovolêmico
- Outros.

❑ Achados laboratoriais prognósticos

- Na internação
  Contagem de leucócitos > 16.000/µl
  Nível de glicemia > 200 mg/dl
  Nível sérico de LDH > 350 U/l
  Nível sérico de AST > 250 U/l
  Idade > 55 anos
- Dentro de 48 h
  Diminuição de > 10% no Hct
  Nível sérico de cálcio < 8,0 mg/dl
  Aumento da ureia > 5 mg/dl
  PO_2 arterial < 60 mmHg
  Acidose metabólica com déficit de base > 4 mEq/l
- Taxa de mortalidade
  1%, se houver 3 sinais positivos
  15%, se houver 3 a 4 sinais positivos
  40%, se houver 5 a 6 sinais positivos
  100%, se houver ≥ 7 sinais positivos
- O grau de elevação da amilase não tem significado para o prognóstico
- A TC, a RM e a ultrassonografia mostram-se úteis para confirmar o diagnóstico ou para identificar causas ou outras condições.

Leitura sugerida

Papachristou GI, Whitcomb DC. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med*. 2005; 25:17.

Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006; 354:2142.

PANCREATITE CRÔNICA

- Ver também Má absorção.

❑ Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais costumam estar normais.

Exames de imagem: a TC, a ultrassonografia e a CPRE são mais acuradas para o diagnóstico e o estadiamento da pancreatite crônica. A cintigrafia do pâncreas (com selênio) fornece achados variáveis em diferentes clínicas.

Teste de colecistocinina-secretina: mede o efeito da administração por via intravenosa de colecistocinina e secretina sobre o volume, a concentração de bicarbonato e o débito de amilase do conteúdo duodenal e aumento dos níveis séricos de lipase e amilase. Trata-se do teste mais sensível e mais confiável (padrão de referência) para o diagnóstico de pancreatite crônica, sobretudo nos estágios iniciais. Todavia, é tecnicamente difícil e, com frequência, não realizado de modo acurado; deve-se evitar a contaminação com material gástrico. Observa-se alguma anormalidade em > 85% dos pacientes com pancreatite crônica. O débito de amilase constitui a anormalidade mais frequente. Quando todos os três estão anormais, observa-se uma maior frequência de anormalidades nos testes listados a seguir.

- Conteúdo duodenal normal:
  - Volume: 95 a 235 ml/hora
  - Concentração de bicarbonato: 74 a 121 mEq/l
  - Débito de amilase: 87.000 a 276.000 mg
- Os níveis séricos de amilase e lipase aumentam após a administração de colecistocinina e secretina em, aproximadamente, 20% dos pacientes com pancreatite crônica. Esses valores estão mais frequentemente anormais quando o conteúdo duodenal está normal. Os níveis séricos de lipase e amilase normalmente ultrapassam os limites normais
- Os níveis séricos de amilase e lipase em jejum estão aumentados em 10% dos pacientes com pancreatite crônica.

Teste de pancreolauril sérico: o dilaurato de fluoresceína administrado com o desjejum é submetido à ação de uma colesterol éster hidrolase específica do pâncreas que libera fluoresceína, a qual é absorvida pelo intestino e medida no soro; o teste é precedido pela administração de secretina e seguido de metoclopramida. S/E = 82%/91%.

Teste de tolerância à glicose (TG): em 65% dos pacientes com pancreatite crônica e diabetes melito franco em > 10% dos pacientes com pancreatite crônica recidivante. Quando o TTG está normal na presença de esteatorreia, deve-se pesquisar outra causa distinta do pâncreas.

Achados laboratoriais devido à má absorção: ocorre quando há perda de > 90% da função exócrina.

- O teste bentiromida costuma estar anormal na insuficiência pancreática moderada a grave, porém frequentemente normal nos casos incipientes
- O teste de Schilling pode revelar má absorção discreta de vitamina B_{12}(ele não é mais realizado)
- O teste de tolerância à xilose e a biopsia do intestino delgado não costumam ser realizados, porém são normais
- A determinação química da gordura fecal demonstra a presença de esteatorreia. É mais sensível do que os testes que utilizam trioleína-I^{131}
- O teste com trioleína-I^{131} apresenta-se anormal em um terço dos pacientes com pancreatite crônica
- O teste de tolerância ao amido está anormal em 25% dos pacientes com pancreatite crônica.

Achados laboratoriais devido à pancreatite crônica e insuficiência exócrina pancreática:

- Álcool em 60 a 70%
- Idiopática em 30 a 40%
- Obstrução do ducto pancreático (p. ex., traumatismo, pseudocisto, pâncreas dividido, câncer ou obstrução

do ducto ou da ampola)

- Outras causas ocasionais (p. ex., FC, hiperparatireoidismo primário, hereditariedade, desnutrição, diversas condições [síndrome de Z-E, síndrome de Shwachman, déficit de alfa$_1$-antitripsina, déficit de tripsinogênio, déficit de enteroquinase, hemocromatose, hiperalimentação parenteral]).

PSEUDOCISTO DO PÂNCREAS

❑ Achados laboratoriais

Exames de imagem: detectado por ultrassonografia ou TC.

Principais exames laboratoriais: o nível sérico de bilirrubina conjugada está aumentado (> 2 mg/dl) em 10% dos pacientes. Ocorre elevação do nível sérico de ALP em 10% dos pacientes. O nível de glicemia em jejum está aumentado em < 10% dos pacientes.

Estimulação com secretina-pancreozimina: o conteúdo duodenal costuma mostrar uma diminuição do bicarbonato (< 70 mEq/l), porém com volume normal e conteúdo normal de amilase, lipase e tripsina.

Achados no líquido do cisto pancreático: a alta viscosidade do líquido e os níveis elevados de CEA indicam diferenciação mucinosa e descartam a possibilidade de pseudocisto, cistadenoma seroso, outros cistos não mucinosos ou tumores císticos. As enzimas pancreáticas, a esterase leucocitária e a NB/70 K estão aumentadas no líquido do pseudocisto. O CA 72-4, o CA 15-3 e o antígeno polipeptídico tecidual aumentados são marcadores de neoplasia maligna; se todos estiverem baixos, existe maior probabilidade de pseudocisto ou cistadenoma seroso. O CA 125 está elevado no cistadenoma seroso.

Outros: são observados achados laboratoriais devido a condições que precedem a pancreatite aguda (p. ex., alcoolismo, traumatismo, úlcera duodenal, colelitíase), infecção, perfuração e hemorragia por erosão dos vasos sanguíneos ou dentro de uma víscera.

DISPEPSIA E ÚLCERA PÉPTICA

❑ Definição

- A dispepsia tem vários sintomas abdominais altos, podendo ser observada a presença de qualquer um ou todos eles, como dor ou desconforto abdominal superior, náuseas, distensão, pirose, saciedade precoce, regurgitação e eructação
- Define-se dispepsia não ulcerativa como a ocorrência de dor ou desconforto abdominal persistente ou recorrente, na parte superior do abdome, sem qualquer explicação estrutural ou bioquímica definida. Por definição, a dispepsia não ulcerativa é um diagnóstico de exclusão. Os possíveis mecanismos envolvem dismotilidade do estômago ou do intestino delgado, aumento da sensibilidade visceral, alteração dos reflexos intestinais ou gástricos e transtorno psicológico
- Úlcera péptica (UP)
  - A dor abdominal epigástrica constitui o sintoma mais comum. A dor não se irradia e é descrita como "lancinante" ou "dor da fome". A dor, que ocorre 1 a 2 h após as refeições, costuma ser aliviada pela ingestão de alimento ou por antiácidos
  - A dor noturna é mais típica da UP e deve-se ao aumento fisiológico da secreção de ácido, que ocorre nas primeiras horas da manhã
  - Assintomática:
    - Os pacientes com UP induzida por AINE são frequentemente assintomáticos
    - Até 60% dos pacientes que apresentam sangramento como complicação da UP também são assintomáticos
- Tipicamente, a dispepsia é uma condição recidivante crônica. Entre 65 e 86% dos pacientes com dispepsia

apresentam sintomas dispépticos, pelo menos de modo intermitente, 2 a 3 anos após a apresentação inicial. A longa duração dos sintomas e sintomas intermitentes também podem ocorrer na UP e na esofagite; desse modo, essas características não constituem um achado passível de tranquilizar quanto à ausência de patologia

- A doença por refluxo gastresofágico (DRGE) e a dispepsia apresentam sintomas semelhantes. O refluxo gastresofágico é um processo fisiológico normal, como ocorre diariamente em todos os indivíduos. DRGE (manifestada, clinicamente, como pirose)
- A infecção por *Helicobacter pylori* está claramente implicada na etiologia da UP recorrente; todavia, seu papel na dispepsia não ulcerativa permanece incerto. Entre 30 e 60% dos pacientes com dispepsia não ulcerativa apresentam *H. pylori.* Todavia, a prevalência na população geral também é alta.

❑ Exames recomendados

- Pode não haver necessidade de investigação laboratorial em pacientes jovens (< 45 anos de idade) que apresentam exame normal e ausência de indicadores de doença orgânica. A etiologia da dispepsia é apresentada na Tabela 10.2
- Nos pacientes de mais idade com risco aumentado, a pesquisa laboratorial mínima deve contemplar hemograma completo, eletrólitos, cálcio e bioquímica hepática
- As provas de função da tireoide, os níveis de hCG e amilase e o exame de fezes devem ser solicitados se os achados específicos da anamnese ou do exame físico forem sugestivos
- *Outros exames*
  - *Endoscopia alta* (ou seja, esofagogastroduodenoscopia [EGD]): na maioria dos casos, trata-se do exame de primeira escolha quando há necessidade de uma maior avaliação da dispepsia, com a possibilidade de obter biopsias. Até dois terços das endoscopias são totalmente normais em pacientes mais jovens (ou seja, < 45 anos de idade). Por conseguinte, é mais bem recomendada para pacientes de idade mais avançada e pacientes mais jovens com sinais clássicos.

Tabela 10.2 Diagnóstico diferencial da dispepsia.

Doença estrutural envolvendo o estômago e o esôfago
Úlcera péptica (15 a 25% dos casos)
Esofagite de refluxo (5 a 15% dos casos)
Câncer gástrico ou esofágico (< 2% dos casos)
Doença infiltrativa
Gastrite eosinofílica
Doença de Crohn
Sarcoidose
Outras doenças relacionadas com o sistema digestório
Cálculos biliares
Pancreatite crônica ou câncer de pâncreas
Doença celíaca
Intolerância à lactose
Hepatoma
Medicamentos
Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
Digitálicos
Teofilina
Eritromicina
Álcool
Cafeína

Nicotina
Outras causas possíveis
Hipotireoidismo
Hipercalcemia Angina intestinal Gravidez Dispepsia não ulcerativa*

*Ocorre dispepsia não ulcerativa em até 60% dos casos, porém o diagnóstico exige a exclusão de outras entidades diagnósticas.

- ▼ *Radiografia GI alta*: esse exame é menos acurado do que a endoscopia alta e não proporciona um diagnóstico histológico. É mais reservado para situações nas quais não se dispõe de endoscopista, para pacientes que recusam submeter-se à endoscopia ou que apresentam baixa probabilidade de doença antes do exame, e em situações nas quais a endoscopia pode ser considerada insegura

- ■ *Teste para Helicobacter pylori*
- ■ *Pesquisa de esvaziamento gástrico:* a cintigrafia gástrica e a manometria gastroduodenal geralmente não influenciam o tratamento clínico e são reservadas a pacientes com exames laboratoriais normais e EDG normal, mas que continuam apresentando vômito frequentes e prolongados sugestivos de distúrbio de motilidade. Mesmo nesses casos, deve-se tentar um tratamento empírico inicial com agentes procinéticos. Sobre distúrbios da vesícula biliar, ver Obstrução extra-hepática biliar, completa.

Leitura sugerida

Dominguez-Munoz JE, Malfertheiner P. Optimized serum pancreolauryl test for differentiating patients with and without chronic pancreatitis. *Clin Chem.* 1998;44:869.

Ferry GD. Causes of acute abdominal pain in children. www.uptodate.com, May 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L *et al*. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Penner RM, Majumdar SR. Diagnostic approach to abdominal pain in adults. www.uptodate.com, May 2009.



ASCITE

❑ Definição

- ■ A ascite refere-se a um acúmulo de líquido livre na cavidade peritoneal
- ■ Etiologia
  - ▼ A doença hepática crônica (hepatite infecciosa e alcoolismo) é responsável por 80% dos casos de ascite (ver Hepatomegalia, icterícia)
  - ▼ Diversas causas, como cirrose, carcinomatose peritoneal ou peritonite tuberculosa, respondem por 3 a 5% dos casos
  - ▼ A carcinomatose é responsável por < 10% dos casos de ascite
  - ▼ A insuficiência cardíaca responde por < 3 a 5% dos casos, enquanto a síndrome nefrótica constitui uma causa rara de ascite
  - ▼ A cirrose criptogênica pode causar até 10% dos casos.

❑ Classificação

- ■ Atualmente, a ascite é classificada em ascite de alto gradiente ou de baixo gradiente, dependendo do gradiente de albumina soroascite (GASA). O cálculo do GASA envolve a diferença (e não a razão) entre os níveis séricos e os valores do LA
- ■ A *ascite de alto gradiente* resulta de hipertensão porta, com base na cirrose ou não. A síndrome nefrótica é uma exceção e costuma provocar ascite de baixo gradiente, devido à hipoalbuminemia pronunciada

- A *ascite de baixo gradiente* ocorre habitualmente em consequência de insuficiência cardíaca, carcinomatose maligna do peritônio, infecções (como tuberculose), perfuração intestinal, doenças do tecido conjuntivo, LES e inflamação química, como na pancreatite.

❑ Achados laboratoriais (Figura 10.2)

- *Cultura:* a inoculação de uma amostra de líquido ascítico em frascos de hemocultura à cabeceira do paciente aumentou os resultados positivos para bactérias, interpretados em combinação com a contagem de células. Deve-se efetuar também uma coloração de Gram.

  Exames de imagem: a ultrassonografia mostra-se útil para detectar a presença de ascite, bem como para definir sua etiologia. Pode revelar evidências de doença hepática crônica, neoplasia maligna, hepatomegalia e distúrbio pancreático.

  Achados no líquido ascítico: o exame de líquido ascítico constitui a principal ferramenta diagnóstica. O uso da paracentese abdominal para a obtenção e o exame do líquido é muito importante para o estabelecimento do diagnóstico
- *Líquido transparente a pálido*: observado nos casos de hipertensão porta. A neutrofilia superior a 1.000/ml resulta em opalescência. Uma concentração de eritrócitos acima de 10.000/ml produz uma coloração rosa pálida, enquanto contagens superiores a 20.000/ml resultam em coloração vermelha. Uma punção traumática é evidente pelas estrias de sangue, em lugar de um líquido avermelhado homogêneo e tendência à coagulação. O carcinoma hepatocelular e, raramente, a doença metastática podem causar uma punção sanguinolenta. A tuberculose constitui apenas uma causa rara de ascite hemorrágica
- *Ascite quilosa ou lactescente*: caracteriza-se por uma concentração de triglicerídios mais alta que a do soro e > 200 mg/dl. É raramente observada e, em geral, constitui uma indicação de cirrose, e não de linfoma ou TB, como se acreditava anteriormente. Os níveis de triglicerídios alcançam > 1.000 mg/dl na ascite quilosa verdadeira. A ascite marrom-escura pode ser observada na hiperbilirrubinemia significativa, perfuração biliar (quando a bilirrubina do líquido ascítico está mais elevada do que a bilirrubina sérica), pancreatite e, raramente no melanoma maligno
- *Líquido ascítico sanguinolento*: uma vez descartada a possibilidade de punção traumática, 50% dos casos devem-se a carcinoma hepatocelular. A TB raramente resulta em líquido sanguinolento

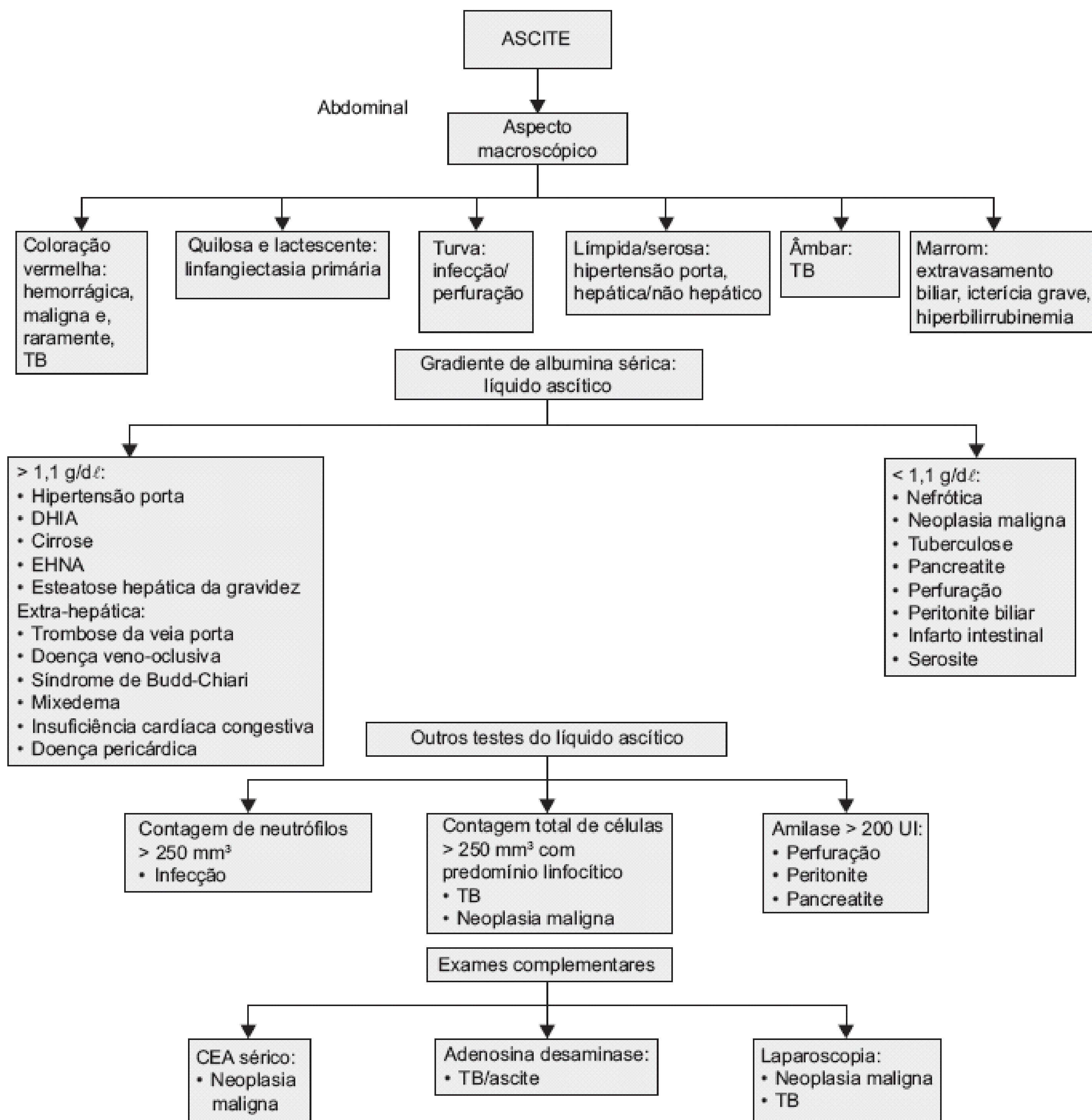


Figura 10.2 Algoritmo para a investigação de pacientes com ascite. DHIA, doença hepática induzida por álcool; CEA, antígeno carcinoembrionário; EHNA, esteato-hepatite não alcoólica; TB, tuberculose.

- *Coloração*: a coloração de Gram tem baixo rendimento. Mesmo com centrifugação, apresenta uma sensibilidade de 10% na peritonite bacteriana espontânea. O esfregaço de BAAR para TB tem uma sensibilidade muito baixa. Em um contexto clínico apropriado de febre baixa, mal-estar e perda de peso, uma contagem celular alta com predomínio de linfócitos e baixo GASA sugere ascite por TB
- A *concentração de proteína* do LA classifica a ascite em exsudativa (proteína do líquido ascítico > 2,5 g/dl) ou transudativa (proteína do líquido ascítico < 2,5 g/dl). A importância disso nunca foi avaliada adequadamente e de maneira objetiva
- *Contagem de células e contagem diferencial*: na cirrose não complicada, a contagem total de leucócitos é de < 500 células/μl, com < 250 neutrófilos/μl. Após a diurese, pode haver elevação da contagem total de células, porém a dos neutrófilos permanece abaixo de 250 células/μl. Na peritonite bacteriana espontânea, a contagem total dos leucócitos e a dos neutrófilos estão habitualmente, mas nem sempre, elevadas. Na TB e na carcinomatose, ocorre aumento da contagem de células, porém com predomínio de linfócitos. Nas funções traumáticas, para cada 250 eritrócitos, subtrai-se um neutrófilo da contagem total de leucócitos.

Principais exames laboratoriais: as concentrações de glicose no soro e no LA são quase idênticas na hipertensão porta não complicada (vários leucócitos, bactérias ou células tumorais consomem glicose, o que pode resultar em níveis diminuídos). Os níveis de amilase podem ser, aproximadamente, 3 a 5 vezes mais altos do que os valores séricos. Os níveis de LDH aumentam devido à liberação de LDH dos neutrófilos. Ocorre elevação em casos de peritonite secundária, TB e pancreatite.

Citologia: possui limitações no diagnóstico da ascite maligna e substituiu, em grande parte, o exame laparoscópico do peritônio, juntamente com biopsia e cultura.

❑ Limitações

- Podem ocorrer erros se o nível sérico de albumina estiver muito baixo, ou quando não são obtidas amostras de soro e de líquido ascítico dentro de um curto intervalo entre ambas
- Um nível sérico elevado de globulina também pode produzir um resultado falso.

DISTÚRBIOS PERITONEAIS ASSOCIADOS A ASCITE

HEPATOPATIA CRÔNICA

- Essa doença difere da ascite causada por neoplasia maligna.

❑ Achados laboratoriais

Albumina: quase sempre ≥ 1,1 g/dl na cirrose (causa mais comum), hepatite alcoólica, metástases hepáticas maciças, insuficiência hepática fulminante, trombose da veia porta, síndrome de Budd-Chiari, ascite cardíaca, esteatose hepática e esteatose hepática aguda da gravidez, mixedema e mista (p. ex., cirrose com TB peritoneal). Pode estar falsamente baixa se o nível sérico de albumina for < 1,1 g/dl ou no paciente em estado de choque. Pode estar falsamente elevada na ascite quilosa (os lipídios interferem na dosagem da albumina). Níveis de albumina < 1,1 g/dl em > 90% dos casos de carcinomatose peritoneal (causa mais comum), TB, ascite pancreática ou biliar, síndrome nefrótica, infarto ou obstrução intestinal e serosite em pacientes sem cirrose.

Achados do líquido ascítico: um nível de proteína total do LA de > 2,5 mg/dl no câncer tem uma acurácia de apenas 56%, devido ao elevado conteúdo de proteína em 12 a 19% desses casos de ascite, bem como a alterações causadas pela infusão de albumina e terapia com diuréticos. Razão albumina LA/soro < 0,5 na cirrose (acurácia de > 90%). A razão LA/soro da LDH (> 0,6) ou da proteína (> 0,5) é mais acurada (aproximadamente 56%) do que a proteína total apenas para o diagnóstico de exsudato. O nível de colesterol do LA é < 55 mg/dl na cirrose (acurácia de 94%). O gradiente de albumina (albumina sérica menos albumina do LA) indica a pressão porta. A contagem total de leucócitos costuma ser de < 300/μl (50% dos casos) e a dos PMN, < 25% (50% dos casos).

Principais exames laboratoriais: as provas de função hepática estão anormais.

Outros exames: os achados na cirrose são semelhantes com ou sem carcinoma hepatocelular. A ascite cardíaca está associada a um gradiente de albumina sangue-líquido ascítico de > 1,1 g/dl, porém o LA maligno exibe um gradiente de albumina sangue-líquido ascítico de < 1,1 g/dl em 93% dos casos.

LÍQUIDO ASCÍTICO INFECTADO

❑ Achados laboratoriais

Cultura: o líquido ascítico em frascos de hemocultura tem uma sensibilidade de 85%.

Achados do líquido ascítico:

- Contagem de leucócitos > 250/μl: sensibilidade = 85%, especificidade = 93% e contagem de neutrófilos > 50% são presuntivas de peritonite bacteriana
- pH < 7,35 e diferença do pH arterial-líquido ascítico > 0,10; ambos os achados são praticamente diagnósticos de peritonite bacteriana, e a ausência dos achados anteriormente citados praticamente descarta a possibilidade de peritonite bacteriana

- Com frequência, ocorrem níveis de lactato > 25 mg/dl e diferença arterial-líquido ascítico de > 20 mg/dl. Os níveis de LDH estão acentuadamente elevados. Os níveis de fosfato, potássio e gamaglutamiltransferase também podem estar elevados. A glicose não é confiável para o diagnóstico. Um nível de proteína total < 1,0 g/dl indica alto risco de PBE
- A coloração de Gram revela poucas bactérias na peritonite bacteriana espontânea (PBE), porém são observadas muitas bactérias quando causada por perfuração intestinal. A sensibilidade da cultura é de 50% para a PBE e aproximadamente 80% para a peritonite secundária. A sensibilidade da coloração para BAAR na TB = 20 a 30% e a sensibilidade da cultura para TB = 50 a 70%.

PERITONITE SECUNDÁRIA

- Essa condição caracteriza-se por infecção polimicrobiana, proteína total > 1,0 g/dl, LA/LDH acima do limite superior do normal, e glicose < 50 mg/dl, em comparação com a peritonite bacteriana espontânea (PBE)
- A prevalência da PBE é de 15%; causada por *Escherichia coli* em aproximadamente 50% dos casos, por *Klebsiella* e outras bactérias gram-negativas, bactérias gram-positivas em cerca de 25% (sobretudo estreptococos).

DIÁLISE PERITONEAL AMBULATORIAL CONTÍNUA

Monitorar os seguintes aspectos do dialisado:

- *Infecção*: a peritonite é definida como uma contagem de leucócitos superior a 100/µl, habitualmente com > 50% de PMN (contagem normal < 50 leucócitos/µl, normalmente células mononucleares) ou coloração de Gram ou cultura positivas (microrganismos mais prevalentes: estafilococos coagulase-negativos, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* sp.; ocorrem múltiplos microrganismos, sobretudo aeróbios e anaeróbios mistos, na perfuração intestinal). O tratamento bem-sucedido resulta em queda da contagem de leucócitos nos primeiros 2 dias, com retorno para menos de 100/µl em 4 a 5 dias; a contagem diferencial retorna a um predomínio de monócitos em 4 a 7 dias, com aumento dos eosinófilos em 10% dos casos. O paciente deve verificar as bolsas quanto à turvação. Em certas ocasiões, pode haver um dialisado turvo na ausência de peritonite durante os primeiros meses após a colocação do cateter (devido à hipersensibilidade ao cateter), com contagens de leucócitos de 100 a 8.000/µl, 10 a 95% de eosinófilos, às vezes com aumento dos PMN e culturas negativas. Podem-se observar eritrócitos ocasionais durante a menstruação ou com a ovulação na metade do ciclo. *Devido ao baixo nível de leucócitos para a tomada de decisão, deve-se utilizar a contagem manual com hemocitômetro, em lugar de um instrumento automático.*
- *Alteração metabólica*: dosagem da creatinina e da glicose do dialisado; é preciso calcular o volume do ultrafiltrado por pesagem do líquido dialisado depois de 4 h e subtrair o valor obtido do peso pré-infusão usando uma densidade específica de 1,0.

DOENÇAS PANCREÁTICAS

- Um nível de amilase no líquido ascético maior do que o nível sérico é específico de doença pancreática, porém ambos os níveis estão normais em 10% dos casos
- A metemalbumina no soro ou no líquido ascético e uma concentração de proteína total > 4,5 g/dl indicam um prognóstico sombrio.

ASCITE MALIGNA

- Os níveis aumentados de colesterol (> 45 mg/dl) e de fibronectina (> 10 mg/dl) do líquido ascítico têm uma S/E de 90%/82%
- A citologia positiva tem uma S/E de 70%/100%
- O aumento do CEA no LA (> 2,5 mg/dl) tem uma S/E de 45%/100%.

ASCITE NO FETO OU NO RECÉM-NASCIDO

❑ **Causas**

- Não imunes (ocorrem em 1 em cada 3.000 gestações)
    - Anormalidades cardiovasculares que causam ICC (p. ex., estruturais, arritmias) (40% dos casos)
    - Cromossômicas (p. ex., as síndromes de Turner e de Down são mais comuns; trissomias do 13, 15, 16 e 18) (10 a 15% dos casos)
    - Distúrbios hematológicos (qualquer anemia grave) (10% dos casos)
    - Herdadas (p. ex., alfatalassemia, hemoglobinopatias, déficit de G6 PD)
    - Adquiridas (p. ex., hemorragia feto-materna, transfusão entre gêmeos, infecção congênita [parvovírus B19], metemoglobinemia)
    - Defeitos congênitos do tórax e do abdome
    - Estruturais (p. ex., hérnia de diafragma, atresia jejunal, vólvulo, má rotação intestinal).

Peritonite causada por perfuração do sistema digestório, infecção congênita (p. ex., sífilis, TORCH [*t*oxoplasmose, *o*utros agentes, *r*ubéola, *C*MV, *h*erpes-vírus simples], hepatite), peritonite meconeal.

- ▼ Obstrução do ducto linfático
- ▼ Atresia biliar
- ▼ Não estruturais (p. ex., síndrome nefrótica congênita, cirrose, colestase, necrose hepática, obstrução do sistema digestório)
- ▼ A obstrução da parte inferior dos sistemas genital e urinário (p. ex., válvulas uretrais posteriores, atresia uretral e ureterocele) constitui a causa mais comum
- ▼ Displasias esqueléticas herdadas (aumento do fígado, causando hematopoese extramedular)
- ▼ Tumores fetais, mais frequentemente teratomas e neuroblastomas
- ▼ Anormalidades placentárias vasculares
- ▼ Distúrbios metabólicos genéticos (p. ex., síndrome de Hurler, doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick, gangliosidose G_{M1} do tipo I, doença de células I, déficit de betaglicuronidase)

- Imunes (anticorpos maternos que reagem contra antígenos fetais [p. ex., Rh, C, E, Kell]).

PERITONITE AGUDA

- Ver as Figuras 10.3 e 10.4.

PERITONITE PRIMÁRIA

Achados no líquido ascítico: a coloração de Gram do esfregaço direto e a cultura do líquido peritoneal revelam habitualmente a presença de estreptococos em crianças. Nos adultos, é causada por *E. coli* (40 a 60%) ou *S. pneumoniae* (15%), outros bacilos gram-negativos e enterococos, habitualmente por um microrganismo. Pode ser causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Ocorre acentuada elevação das contagens de leucócitos (≥ 50.000/µl) e PMN (80 a 90%).

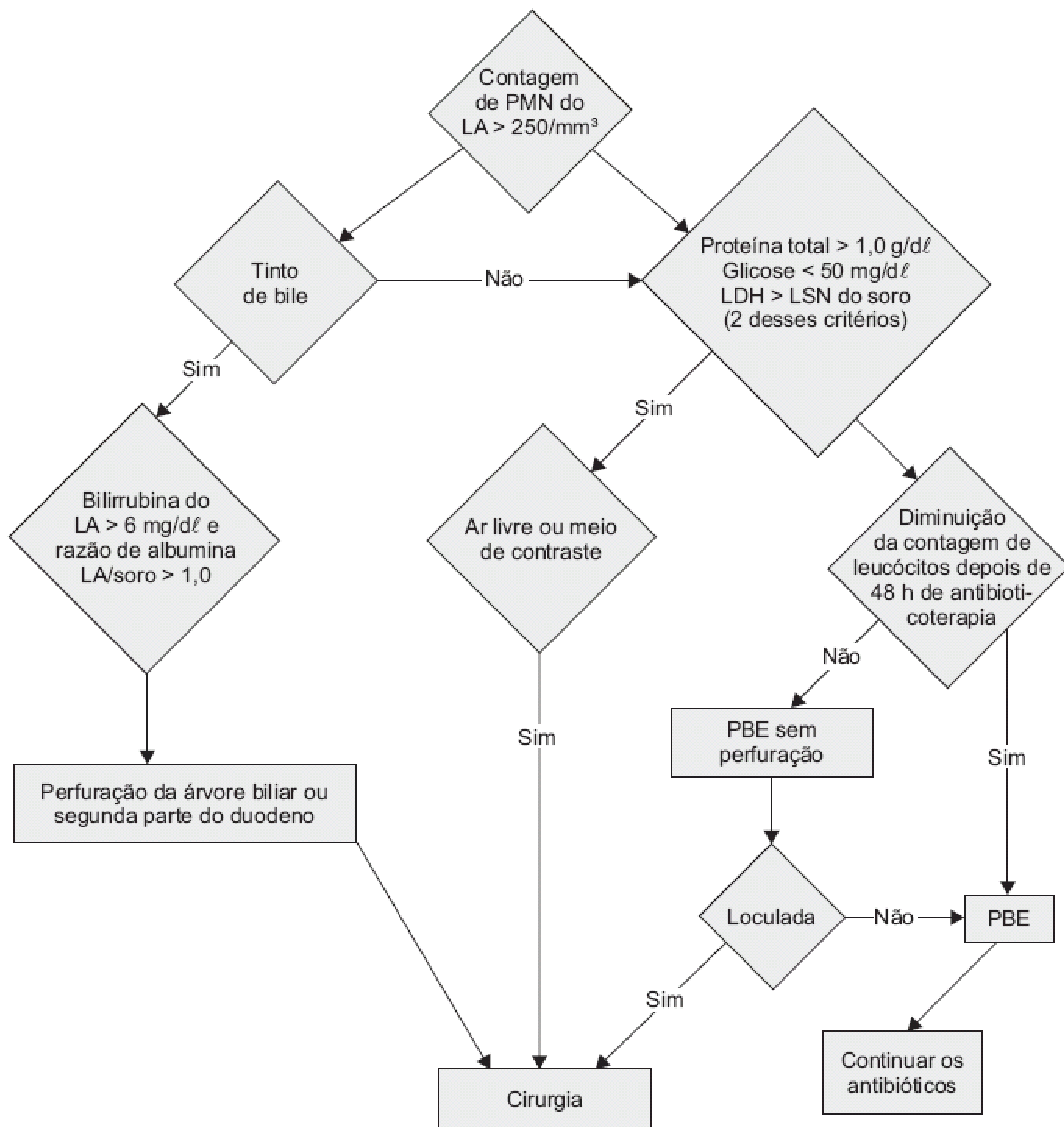


Figura 10.3 Algoritmo para a diferenciação entre peritonite bacteriana espontânea e secundária. LA, líquido ascítico; PMN, leucócitos polimorfonucleares; LDH, lactato desidrogenase; LSN, limite superior da normalidade; PBE, peritonite bacteriana espontânea.

Achados no líquido do lavado peritoneal: contagem de leucócitos > 200/µl em 99% dos casos.

Outros: achados laboratoriais devido à síndrome nefrótica e à cirrose pós-necrótica e, em certas ocasiões, há bacteriemia em crianças e cirrose com ascite em adultos.

PERITONITE SECUNDÁRIA

Ocorre e sofre recidiva com muita frequência na diálise peritoneal ambulatorial contínua.

Achados laboratoriais em consequência de perfuração de víscera oca (p. ex., apendicite, úlcera perfurada).

Achados do dialisado: turvo (indica > 300 leucócitos/µl); os achados na coloração de Gram; a cultura e a leucocitose podem estar ausentes. Causada por bactérias gram-positivas em aproximadamente 70% dos casos; por bacilos gram-negativos entéricos e *P. aeruginosa* em 20 a 30%; outros microrganismos, 10 a 20%; e estéril em 10 a

20%. *Se for identificado mais de um patógeno, é necessário excluir a possibilidade de víscera perfurada.* Em geral, observa-se a presença de mais de um microrganismo.

Contagem de PMN no líquido ascítico

>250/μℓ mm

< 250/μℓ mm

Cultura positiva

Cultura negativa

Tratar para peritonite bacteriana

Sem tratamento

Figura 10.4 Algoritmo para a peritonite bacteriana espontânea. PMN, leucócitos polimorfonucleares.

Leitura sugerida

Cárdenas A, Gelrud A, Chopra S. Chylous, bloody, and pancreatic ascites. www.uptodate.com, May 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L *et al*. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Runyon B. Diagnosis and evaluation of patients with ascites. www.uptodate.com, May 2009.

Runyon B. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. www.uptodate.com, May 2009.



DIARREIA

❑ Definição

- Define-se diarreia como > 200 g de fezes ou aumento na frequência de defecação ou fluidez das fezes normais. Pode ser aguda ou crônica, sendo considerada crônica quando tem uma duração de, pelo menos, 4 semanas.

❑ Etiologia

A diarreia pode resultar de qualquer um dos seguintes mecanismos.

1. Osmose: moléculas que normalmente não estão presentes no lúmen intestinal aumentam a osmolalidade do quimo, deslocando água para o lúmen (ou seja, lactose).
2. Secreção: determinadas substâncias podem causar a secreção de sódio e de água pelas células intestinais (ou

seja, toxina do cólera).

3. A inflamação resulta em desnudamento do revestimento intestinal, o que, por sua vez, compromete a absorção normal, possibilitando, assim, o extravasamento de compostos do revestimento para o lúmen, com consequente aumento da osmose.
4. Motilidade: a hipermotilidade leva a um aumento do volume de fezes. A hipomotilidade pode resultar em proliferação bacteriana, que causa diarreia por meio de vários mecanismos diferentes.
5. A disfunção do esfíncter anal provoca incontinência fecal, que pode ser interpretada como diarreia pelo paciente.

❑ Diagnóstico diferencial

1. O abuso de laxantes é responsável por, aproximadamente, 15% de todas as causas crônicas. Deve-se suspeitar dessa causa em pacientes com transtorno mental.
2. O sorbitol pode causar diarreia. Em um estudo, cerca de 17% dos indivíduos tiveram diarreia após 4 a 5 minutos da ingestão de sorbitol.
3. Tanto os sais biliares quanto os ácidos graxos provocam secreção de cloreto, seguido de água no cólon. O excesso de sais biliares também resulta em grau discreto de má absorção de gordura.
4. Pode ocorrer crescimento bacteriano excessivo em consequência de diabetes melito, síndrome de alça cega, amiloidose, diverticulite e esclerodermia, entre outras causas.
5. A síndrome do intestino irritável manifesta-se, classicamente, com diarreia, alternando com constipação intestinal; todavia, pode também ocorrer com predomínio de diarreia.
6. A síndrome de cirurgia gástrica resulta em diminuição do tempo de contato com a superfície luminal e diminuição da mistura dos sucos digestivos com o quimo.
7. O hipertireoidismo costuma apresentar aumento da frequência de defecação e do volume das fezes, mas não de sua fluidez. Observa-se a ocorrência de diarreia em, aproximadamente, 25% dos casos de hipertireoidismo.
8. Doença intestinal inflamatória (DII):
   - ▼ A colite ulcerativa é uma doença recidivante e remitente, que leva à inflamação aguda da mucosa colorretal. O reto está acometido em 55% dos casos. Nos casos graves, a diarreia sanguinolenta costuma resultar em perda de peso, desenvolvimento de anemia e desequilíbrio eletrolítico
   - ▼ A doença de Crohn é um distúrbio recidivante crônico, caracterizado por inflamação transmural, assimétrica e segmentar. Tipicamente, acomete o íleo, o cólon ou a região perianal; em 80% dos pacientes, ocorre dor no quadrante inferior direito associada à diarreia sanguinolenta.
9. Neoplasia:
   - ▼ O adenoma viloso produz prostaglandinas, as quais estimulam a secreção de cloreto e de água pelo cólon
   - ▼ A serotonina das células carcinoides estimula a motilidade intestinal e aumenta a secreção intestinal
   - ▼ A calcitonina associada a tumor estimula a motilidade intestinal
   - ▼ O gastrinoma resulta em aumento do ácido gástrico, o que causa diretamente a secreção de líquido.
10. Infecção:
    - ▼ Consultar a p. 668, Doenças infecciosas transmitidas por alimentos, e ver outras seções sobre agentes específicos que provocam doença diarreica.

❑ Achados laboratoriais

Endoscopia: a endoscopia baixa pode ser útil. Em uma série, foi constatado um rendimento de 20% na identificação do diagnóstico patológico. Em pacientes não infectados pelo HIV, o papel da sigmoidoscopia *versus* colonoscopia não está bem esclarecido. Quando há suspeita clínica, mesmo na ausência de anormalidades macroscópicas, deve-se considerar a realização de biopsias às cegas na pesquisa de colite linfocítica e colagenosa. O rendimento da biopsia na ausência de anormalidades macroscópicas varia de 6 a 42%. A endoscopia alta mostra-se útil para estabelecer o diagnóstico de espru, doença de Whipple e outros processos infiltrativos do intestino delgado.

Radiologia: uma SEED com trânsito do intestino delgado é mais utilizada na avaliação da doença de Crohn. A

enteróclise é superior, com sensibilidade de 100% e especificidade de 98% para o comprometimento do intestino delgado com doença de Crohn.

Exames laboratoriais de fezes recomendados:

- Leucócitos fecais
- Hiato osmolal nas fezes: o hiato osmolal é calculado pela seguinte fórmula: 2 (Na + K fecais). A acurácia é satisfatória para distinguir entre diarreia osmótica (quando o hiato é de 50) e secretora (quando o hiato é de > 50)
- pH fecal: para intolerância aos carboidratos (p. ex., lactose ou sorbitol); em um pequeno estudo de coorte, encontrou-se um valor de pH < 5,6. Na diarreia induzida por ácidos biliares, o pH costuma estar acima de 6,8
- Pesquisa de gordura fecal: esse exame das fezes é realizado para detectar a ocorrência de esteatorreia, com base em má absorção
- Exame qualitativo: a sensibilidade é de 97 a 100%, porém a especificidade varia de 56 a 86%
- Exame quantitativo: com base em uma coleta de 72 h, o paciente deve seguir uma dieta com 75 a 100 g de gordura. Aconselha-se a ter uma consulta com nutricionista para obter uma adesão máxima do paciente
- Exames para agentes infecciosos (p. ex., coprocultura, pesquisa de ovos e parasitos nas fezes, detecção de rotavírus), com base na apresentação clínica.

Outros exames recomendados:

- *Índices nutricionais*: o hemograma completo e os níveis de albumina e potássio (a sensibilidade da hipopotassemia é de 100% para o cólera pancreático ou [VIPoma]) constituem exames de rotina na avaliação da diarreia crônica
- *Dosagens hormonais*: recomenda-se a obtenção do TSH, nível sérico de gastrina em jejum, nível de calcitonina e coleta de urina de 24 h para o ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA)
- *Teste de D-xilose*: teste para síndromes de má absorção do intestino delgado (p. ex., espru, doença de Crohn, amiloidose). São administrados 25 g de *D-xilose.* São obtidas uma coleta de urina de 5 h e uma amostra de soro de 1 h. Uma quantidade diminuída de *D-xilose* na urina e no soro indica má absorção do intestino delgado. A sensibilidade do teste é diminuída nas seguintes situações: depuração de creatinina de < 30 mg/dl, hipertensão porta, ascite, esvaziamento gástrico tardio, suplementos de fibras, carga de glicose, ácido acetilsalicílico e glipizida
- *Teste da bentiromida* (para avaliação de insuficiência do pâncreas exócrino): administra-se VO ácido *N*-benzoil-L-tirosil para-aminobenzoico (NBT PABA). A molécula é clivada pela quimiotripsina; o PABA é absorvido e, em seguida, medido em uma coleta de urina de 6 h. O PABA isoladamente é uma medida um tanto imprecisa, de modo que outros marcadores têm sido utilizados para aumentar a acurácia
- *Marcadores imunes séricos*: diversos marcadores imunes séricos, medidos por ELISA, demonstraram ser valiosos para o diagnóstico, a estratificação e o tratamento da DII (ver Doença celíaca):
    - O anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (P-ANCA) sensível à desoxirribonuclease (DNAse) é positivo em 60 a 80% dos adultos com colite ulcerativa e em 83% das crianças com colite ulcerativa. O P-ANCA é positivo em 10% dos pacientes que apresentam doença de Crohn
    - Verifica-se a presença de anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) em 70% dos pacientes com doença de Crohn
    - O anticorpo antipancreático pode ser positivo em 30 a 40% dos pacientes com doença de Crohn
    - Anticorpos contra a porina da membrana externa de *E. coli* (OmpC): observa-se uma resposta da imunoglobulina A (IgA) à OmpC em 55% dos pacientes com doença de Crohn
    - Lactoferrina, fezes: trata-se de um marcador sensível e específico para a detecção de inflamação ou de síndrome do intestino irritável (SII), uma vez excluídas as causas infecciosas de inflamação e câncer colorretal
    - Calprotectina para triagem de pacientes com diarreia para ajudar a diferenciar a DII ativa da SII.

DIARREIA AGUDA

DIARREIA OSMÓTICA

❑ Definição

Trata-se da diarreia de < 3 semanas de duração (limite superior de 6 a 8 semanas). Há aumento dos solutos osmoticamente ativos no intestino; a diarreia costuma regridir durante o jejum.

Causas

- Exógena
  - Laxantes (p. ex., sulfato de magnésio, leite de magnésia, sulfato de sódio [sais de Glauber], fosfato de sódio, polietilenoglicol/solução salina)
  - Fármacos (p. ex., lactulose, colchicina, colestiramina, neomicina, ácido para-aminossalicílico [PAS])
  - Alimentos (p. ex., manitol, sorbitol [em balas dietéticas, goma de mascar, refrigerante])
- Endógenas
  - Má absorção congênita
    - Específica (p. ex., déficit de lactase, má absorção de frutose)
    - Geral (p. ex., abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia, linfangiectasia congênita, fibrose cística)
  - Má absorção adquirida
    - Específica (p. ex., doença pancreática, espru celíaco, infestação parasitária, enterite por rotavírus, distúrbios metabólicos [tireotoxicose, insuficiência suprarrenal], *bypass* jejunoileal, crescimento bacteriano excessivo, síndrome do intestino curto, doença inflamatória [p. ex., mastocitose, enterite eosinofílica]).

DIARREIA SECRETÓRIA (TRANSPORTE ANORMAL DE ELETRÓLITOS)

❑ Definição

A diarreia é causada pelo aumento da secreção de água e cloreto; a absorção normal de água e de sódio pode estar inibida.

Devido a

- Causas exógenas
  - Fármacos
    - Laxantes (p. ex., aloe, antraquinonas, bisacodil, óleo de rícino, sulfossuccinato sódico de dioctila, fenolftaleína, sena)
    - Diuréticos (p. ex., furosemida, tiazídicos), asma (teofilina), fármacos tireoidianos
    - Agentes colinérgicos (inibidores da colinesterase, quinidina, clozapina, inibidores da ECA)
  - Toxinas (p. ex., arsênico, cogumelos, organofosforados, álcool)
  - Agentes infecciosos (para a discussão das causas infecciosas de diarreia, ver a seção de Doenças gastrintestinais infecciosas, neste capítulo e no Capítulo 13)
- Causas endógenas
  - Hormônios (serotonina, calcitonina, VIP)
  - Hipersecreção gástrica (síndrome de Z-E, mastocitose sistêmica, síndrome do intestino curto)
  - Sais biliares (p. ex., doença ou ressecção do íleo terminal)
  - Ácidos graxos (p. ex., doença da mucosa do intestino delgado, insuficiência pancreática)
  - Congênitas (p. ex., cloridorreia congênita, diarreia de sódio congênita).

❑ Achados laboratoriais

Achados nas fezes: fezes aquosas, com volume de > 1 l/dia, ausência de sangue e pus, osmolalidade fecal próxima à do plasma, sem hiato aniônico.

DIARREIA EXSUDATIVA (CAUSAS INFLAMATÓRIAS)

Devido a infecção, lesão, isquemia, vasculite, abscesso e/ou idiopática.

Achados laboratoriais: as fezes contêm sangue e pus.

DISTÚRBIOS DA MOTILIDADE

Devido a

- Diminuição da motilidade do intestino delgado (p. ex., hipotireoidismo, diabetes melito, amiloidose, esclerodermia)
- Aumento da motilidade do intestino delgado (p. ex., hipertireoidismo, síndrome carcinoide)
- Aumento da motilidade colônica (p. ex., síndrome do intestino irritável).

DOENÇAS GASTRINTESTINAIS INFECCIOSAS

❑ Definição

A ingestão de microrganismos patogênicos viáveis ou toxinas é responsável por diversas queixas gastrintestinais. A ingestão de agentes não biológicos tóxicos, como metais pesados, também pode causar sintomas gastrintestinais, conforme discutido anteriormente. A doença costuma manifestar-se por sinais e sintomas relacionados com o sistema digestório, mas pode manifestar-se como doença sistêmica ou localizada, sem sinais/sintomas GI significativos (p. ex., febre entérica, botulismo). A transmissão fecal-oral de agentes infecciosos é comumente mediada pela contaminação do alimento, mas pode ser mediada por fontes ambientais contaminadas. Uma doença transmitida por alimento significa qualquer uma associada à ingestão de alimento. As doenças transmitidas por alimentos e outras doenças entéricas transmissíveis são de interesse para as autoridades de saúde pública. Assim, muitas estão sujeitas a notificação compulsória, em virtude da possibilidade de ampla disseminação. Os epidemiologistas do departamento de saúde pública frequentemente coordenam pesquisas clínicas e laboratoriais.

A doença transmitida por alimentos pode ficar restrita a um único indivíduo ou a um pequeno grupo, ou pode representar um grande surto, com muitos pacientes acometidos em virtude de uma fonte comum de infecção. Nos EUA, os vírus entéricos são responsáveis pela maioria dos casos de diarreia infecciosa; os patógenos bacterianos comuns associados à gastrenterite são *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *E. coli* (STEC)O157 e *Shigella* spp.

❑ Quando suspeitar?

Os pacientes com doença transmitida por alimentos costumam apresentar diversos sintomas, como náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e anorexia. Todavia, certas doenças transmitidas por alimentos podem estar associadas a sintomas GI mínimos, porém exibem sintomas sistêmicos ou localizados proeminentes.

A doença diarreica pode ser não inflamatória ou inflamatória. Em geral, a diarreia não inflamatória é causada por doença do intestino delgado, o que resulta em hipersecreção ou absorção diminuída. O início costuma ser abrupto, com resolução após uma doença de breve duração. Em geral, os sintomas sistêmicos são discretos ou ausentes. A desidratação pode constituir uma complicação, sobretudo no indivíduo jovem e no idoso.

A diarreia inflamatória caracteriza-se por invasão da mucosa ou lesão citotóxica pelo patógeno. O intestino é mais comumente acometido. Tipicamente, a invasão da mucosa resulta em fezes sanguinolentas, com muitos leucócitos fecais. Os sintomas sistêmicos são típicos e consistem em febre, dor e hipersensibilidade abdominal, náuseas, vômitos, cefaleia e mal-estar.

Quando se avalia um paciente com provável doença transmitida por alimentos, várias questões devem ser formuladas:

- Qual é o intervalo entre a provável exposição e o aparecimento dos sintomas?
- Qual é a duração dos sintomas clínicos nos pacientes acometidos?
- Quais são os sinais e sintomas proeminentes da doença?
- Os contatos recentes do paciente apresentam uma doença semelhante?
- O paciente consumiu algum alimento diferente? Comeu algum alimento produzido em grandes quantidades? Ingeriu qualquer alimento cru ou inadequadamente cozido ou pasteurizado?
- Teve algum contato recente com animais: domesticados, de fazenda ou silvestres?
- O paciente viajou recentemente para regiões onde a doença transmitida por alimentos é endêmica?
- O paciente ou alguém próximo frequentam ou residem em creches, instituição de cuidados prolongados ou outra instituição onde a transmissão de determinado agente pode ser facilitada?

A lista que se segue apresenta os agentes comuns com base na apresentação da doença. Além das manifestações clínicas, deve-se considerar o risco epidemiológico quando se estabelecem as estratégias diagnósticas e terapêuticas. Outras informações são fornecidas para diversos agentes no *Capítulo 13, Doenças Infecciosas*.

- Gastrenterite com vômitos como sintoma proeminente. Deve-se suspeitar de:
  - Anisaquíase
  - Vírus entérico (p. ex., rotavírus, norovírus, adenovírus entérico)
  - Ingestão de toxina preformada (*S. aureus, B. cereus*)
- Diarreia não inflamatória (aquosa sem quantidade pronunciada de leucócitos ou eritrócitos fecais). Deve-se suspeitar de:
  - *Clostridium perfringens*
  - Espécies de *Cryptosporidium*
  - *Cyclospora cayetanensis*
  - Vírus entéricos (astrovírus, norovírus ou outro calicivírus, adenovírus, rotavírus)
  - *E. coli* enterotoxigênica
  - *Giardia lamblia*
  - *Vibrio cholerae*
- Diarreia inflamatória como sintoma proeminente (fezes macroscopicamente sanguinolentas, pus ou quantidade aumentada de leucócitos fecais, febre e sinais e sintomas sistêmicos). Deve-se suspeitar de
  - Espécies de *Campylobacter*
  - *Entamoeba histolytica*
  - *Escherichia coli,* enteroinvasiva ou entero-hemorrágica
  - Espécies de *Salmonella*
  - Espécies de *Shigella*
  - Espécies de *Vibrio* não causadoras de cólera
  - *Yersinia enterocolitica*
- Diarreia persistente como sintoma proeminente (2 semanas ou mais). Deve-se suspeitar de:
  - *Cryptosporidium parvum*
  - *Cyclospora cayetanensis*
  - *Entamoeba histolytica*
  - *Giardia lamblia*
- Manifestações neurológicas como sintoma proeminente (parestesia, depressão respiratória, paralisia de nervos cranianos, dificuldade respiratória). Deve-se suspeitar de:
  - Toxina de *Clostridium botulinum*

    - Síndrome de Guillain-Barré (após gastrenterite por *Campylobacter jejuni*)
    - Intoxicação/envenenamento (envenenamento por peixes escombrídeos, envenenamento por peixe ciguatera, envenenamento por *Tetraodon* [peixe], envenenamento por moluscos)
    - Envenenamento por cogumelos
    - Intoxicação por organofosforados/inseticidas
    - Intoxicação por tálio
- Sinais e sintomas sistêmicos como apresentação predominante, com sintomas GI mínimos. Deve-se suspeitar de:
    - Espécies de *Brucella*
    - Abscesso hepático por *Entamoeba histolytica*
    - HAV e HEV
    - *Listeria monocytogenes*
    - *Salmonella typhi* ou *paratyphi*
    - *Toxoplasma gondii*
    - *Trichinella spiralis*
    - *Vibrio vulnificus*.

❑ Diagnóstico e notificação

Os casos de doença diarreica são, em sua maioria, leves e autolimitados, e raramente existe a necessidade de se realizar exames para estabelecer uma etiologia específica. São recomendados exames complementares para pacientes com diarreia aquosa profunda, eliminação de fezes com sangue ou muco e diarreia persistente (> 48 h); imunocomprometidos; e aqueles com sintomas gastrintestinais ou sistêmicos graves (como dor abdominal intensa, febre ou hipovolemia). Recomenda-se, também, a realização de exames para o estabelecimento de um diagnóstico específico em pacientes com risco de complicações de infecções gastrintestinais, como pacientes com doença intestinal inflamatória; aqueles envolvidos em qualquer investigação de possível surto de doença diarreica; e indivíduos que corram risco aumentado de transmitir a infecção para outras pessoas, como os que manipulam alimentos.

Tendo em vista a etiologia diversificada e a variedade de exames necessários para estabelecer um diagnóstico específico, o parecer de um infectologista e de um microbiologista clínico pode melhorar as estratégias diagnósticas. Para muitos agentes responsáveis por doenças transmitidas por alimentos, a notificação ao departamento local de Saúde Pública é obrigatória; os funcionários da Saúde Pública podem fornecer informações importantes sobre surtos atuais ou suporte diagnóstico.

Exames complementares: o tipo de exame irá depender do agente suspeito, das manifestações clínicas, da origem da amostra obtida para exame e de outros fatores. As técnicas diagnósticas para patógenos microbianos são discutidas em outras seções deste livro.

- *Bactérias*: os patógenos bacterianos podem ser isolados por meio de coprocultura, amostra de vômito ou outra amostra do paciente. A coprocultura é mais realizada. Deve-se considerar a obtenção de uma amostra de fezes para cultura em pacientes com:
    - Imunocomprometimento ou maior risco de complicação de gastrenterite bacteriana
    - Doença intestinal inflamatória para distinguir entre infecção e exacerbação
    - Doença grave, incluindo vômito ou diarreia intensos, dor abdominal, hipovolemia ou duração prolongada
    - Sinais de inflamação, como presença de sangue, muco ou leucócitos nas fezes, febre ou sepse e comprometimento de sistemas de órgãos fora do sistema digestório.

A coprocultura exige o uso de meios seletivos e diferenciais, ideais para o isolamento de patógenos específicos. Os patógenos pesquisados rotineiramente podem variar de um laboratório para outro. A *Campylobacter*, a *Salmonella* e a *Shigella* spp. tipicamente são isoladas por meio de coproculturas de rotina. Dispõe-se também de ensaios de antígenos para a detecção direta sensível e específica de *Campylobacter* em amostras de fezes. Pode ser necessário

solicitar culturas especiais se houver suspeita de outro patógeno em bases clínicas ou epidemiológicas (p. ex., *E. coli* O157:H7, outro BGN entérico Shiga-toxigênico, *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp. e *Listeria monocytogenes*). Observa-se a presença de bactérias patogênicas em altas concentrações durante a infecção sintomática aguda. Assim, a obtenção de apenas uma amostra costuma ser sensível para a detecção das causas bacterianas de diarreia; pode ser necessário repetir as culturas para a detecção de *Shigella* ou do estado de portador assintomático de um patógeno entérico.

Após isolamento do patógeno, outros exames podem ser necessários para detectar mecanismos patogênicos específicos (p. ex., *E. coli* enteropatogênica e produção da toxina Shiga) ou para estudos epidemiológicos (p. ex., análise do sorotipo de *Salmonella*). Recomenda-se a realização de hemoculturas, culturas do LCS e de outras amostras para pacientes que apresentam sinais de doença sistêmica ou infecção localizada fora do sistema digestório.

Em pacientes hospitalizados com início dos sintomas há mais de 48 h após a internação, recomenda-se a pesquisa de *Clostridium difficile;* a coprocultura de rotina ou o exame parasitológico têm pouca probabilidade de fornecer resultados clinicamente significativos. Vários ensaios diferentes podem ser usados para detectar *C. difficile* toxigênico, como EIA para toxina A e B, glutamato desidrogenase específica, citotoxicidade, isolamento por cultura bacteriana anaeróbica e PCR.

O exame de amostras de alimentos ou ambientais para pesquisa de patógenos entéricos costuma ser realizado por um laboratório de saúde pública, ou outro laboratório de referência especializado e, em geral, só é feito como parte de uma investigação epidemiológica formal.

- *Vírus entéricos*: a gastrenterite viral é mais comumente leve e autolimitada, com poucos sintomas sistêmicos, e pode ser tratada sintomaticamente de modo efetivo, sem a necessidade de estabelecer um diagnóstico específico. Quatro patógenos virais são responsáveis pela maioria dos casos de gastrenterite viral nos EUA: norovírus, rotavírus, adenovírus entéricos e astrovírus
  - Os *vírus podem ser* detectados em amostras de fezes por técnicas de microscopia eletrônica, porém esse exame não está disponível para avaliação rotineira de amostras de pacientes
  - A *cultura viral* também é de utilidade limitada, devido ao longo tempo necessário, bem como pela disponibilidade limitada das culturas virais especializadas necessárias para o isolamento dos vírus entéricos em cultura. Alguns laboratórios clínicos podem oferecer culturas virais para descartar a possibilidade de adenovírus entéricos (sorotipos 40 e 41)
  - Dispõe-se de um teste para a detecção de antígenos de vários vírus entéricos, que possibilita a detecção confiável do rotavírus e de adenovírus entéricos em amostras de fezes
  - Atualmente, os *testes moleculares* têm importante papel na detecção da infecção por vírus entéricos, em virtude de sua alta sensibilidade e especificidade, bem como ao curto período de tempo necessário para a realização da maioria dos ensaios. Muitos laboratórios de Saúde Pública e de referência oferecem testes para vírus importantes, e dispõe-se, comercialmente, de um número cada vez maior de ensaios aprovados
- *Parasitos*: o teste parasitológico não é custo-efetivo para o exame de rotina de pacientes com queixas gastrintestinais, porém deve ser considerado em indivíduos com:
  - *Diarreia persistente*
  - Riscos *epidemiológicos específicos*, como viagens a regiões com alta taxa endêmica de infecções por parasitos entéricos, exposição de lactentes em creches, diarreia em homens homossexuais, pacientes com infecção pelo HIV e pacientes que desenvolvem diarreia durante um surto de diarreia causado por parasitos patogênicos transmitidos pela água ou outro surto regional
  - Dispõe-se de um teste para antígenos fecais sensível e específico para *Cryptosporidium*, *Giardia* e *E. histolytica*. O teste do antígeno pode constituir um teste inicial custo-efetivo para pacientes nos quais é necessária a realização de um teste para descartar a possibilidade de infecção parasitária. Como os ovos e parasitos podem ser eliminados de modo intermitente, devem ser obtidas três amostras para exame parasitológico, a intervalo de pelo menos 24 h, durante 3 a 6 dias, *quando necessário*

- *Sorologia*: a detecção de IgM e IgG específicas é usada para o diagnóstico da infecção aguda pelo vírus da hepatite A. A sorologia tem atuação mínima no diagnóstico de infecção aguda por outros patógenos entéricos. Entretanto, a soroconversão do paciente pode fornecer informações diagnósticas importantes durante a fase convalescente, sobretudo para pesquisa epidemiológica sobre a etiologia ou a amplitude de uma epidemia potencial de doença gastrintestinal
- *Toxinas*: os laboratórios de análises clínicas não oferecem rotineiramente testes para a detecção de toxinas específicas, como a toxina botulínica, em amostras de alimento ou pacientes. O teste para toxinas costuma ser realizado por um laboratório de Saúde Pública ou por algum laboratório de referência especializado; esse exame costuma ser realizado apenas como parte de uma investigação epidemiológica formal.

❑ Conclusão

Para os profissionais de saúde, é importante:

- Considerar a possibilidade de doença transmitida por alimentos na avaliação da doença de um paciente
- Reconhecer que muitas doenças transmitidas por alimentos manifestam-se como doença proeminente. Os pacientes podem apresentar sinais e sintomas sistêmicos predominantes, neurológicos ou outros sinais e sintomas
- Compreender os exames necessários para os prováveis patógenos. Quando é necessário estabelecer um diagnóstico específico, é preciso assegurar a obtenção de amostras e culturas apropriadas ou outros exames
- Obter uma história clínica que possa fornecer indícios sobre a fonte da doença, bem como avaliar a possibilidade de um surto maior
- Notificar os casos suspeitos aos agentes de Saúde Pública, quando apropriado. Convém estar atento para o fato de que um paciente pode colaborar com um surto maior na comunidade
- Instruir os pacientes sobre a maneira de evitar a transmissão da doença a outras pessoas.

Leitura sugerida

Bresee JS, Marcus R, Venezia RA *et al*. The etiology of severe gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States. *J Infect Dis*. 2012; 205:1374–1381.

Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of foodborne illnesses: a primer for physicians and other health care professionals. *MMWR*. 2004; 53(No. RR-4):1–33.

Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of foodborne illnesses: a primer for physicians. *MMWR*. 2001; 50(No. RR-2):1–70.

Denno MD, Shaikh N, Stapp JR *et al*. Diarrhea etiology in a pediatric emergency department: a case control Study. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):897–904.

DuPont HL. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med*. 2009; 361:1560–1569.

Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG *et al*. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med*. 2013; 368:1121–1130.

Scallan E, Hoekstra RM, Anguolo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17:7–15.

Steele JCH Jr, (ed). Food-borne diseases. *Clin Lab Med*. 1999; 19:469–703.

Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med*. 2004; 350:38–47.

DIARREIA CRÔNICA

❑ Definição

A diarreia crônica refere-se à diarreia com mais de 4 semanas de duração.

❑ Causas

- Agentes infecciosos (para uma discussão das causas infecciosas de diarreia, ver a seção Doenças gastrintestinais infecciosas, neste capítulo e no Capítulo 13)
- DII (p. ex., doença de Crohn, colite ulcerativa e colite colagenosa)

- Má absorção de carboidratos (p. ex., déficit de lactase ou de sacarase)
- Alimentos (p. ex., etanol, cafeína, adoçantes como sorbitol, frutose)
- Fármacos (p. ex., antibióticos, anti-hipertensivos, antiarrítmicos, antineoplásicos, colchicina e colestiramina; ver seção anterior sobre Diarreia aguda)
- Abuso de laxantes, factício
- Endócrinas (p. ex., DM, insuficiência suprarrenal, hipertireoidismo e hipotireoidismo)
- Tumores produtores de hormônios (p. ex., gastrinoma, vipoma, adenoma viloso, carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma, ganglioneuroma, tumor carcinoide, mastocitose, somatostatinoma e produção de hormônio ectópico por carcinoma de pulmão ou de pâncreas)
- Lesão causada por radiação, isquemia etc.
- Infiltrações (p. ex., esclerodermia, amiloidose, linfoma)
- Carcinoma de cólon
- Cirurgia prévia (p. ex., gastrectomia, vagotomia, ressecção intestinal)
- Distúrbios do sistema imune (p. ex., mastocitose sistêmica e gastrenterite eosinofílica)
- Má digestão intraluminal (obstrução do ducto biliar e insuficiência pancreática exócrina)
- Espru celíaco
- Doença de Whipple
- Abetalipoproteinemia
- Dermatite herpetiforme
- Linfangiectasia intestinal
- Alergia
- Idiopática.

OUTRAS CONDIÇÕES GASTRINTESTINAIS ASSOCIADAS A DIARREIA CRÔNICA

DIVERTICULOSE COLÔNICA

❑ Achados laboratoriais

Principais exames laboratoriais: anemia microcítica hipocrômica, contagem elevada de leucócitos. Aumento da VHS. Sangue oculto nas fezes positivo.

ENTEROCOLITE NECROSANTE NO PRIMEIRO ANO DE VIDA

❑ Definição

Síndrome de necrose intestinal aguda de etiologia desconhecida. Está, sobretudo, associada a prematuridade e exsanguineotransfusões.

❑ Achados laboratoriais

Podem ocorrer oligúria, neutropenia e anemia. A acidose metabólica persistente, a hiponatremia grave e a CIVD constituem uma tríade comum em lactentes. As fezes sanguinolentas tipicamente não apresentam microrganismos característicos; com frequência, são encontrados microrganismos significativos com culturas frequentes e repetidas de sangue, urina e fezes.

DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

❑ Definição

A DII refere-se a um espectro recidivante crônico de distúrbios de etiologia desconhecida, com reação imune

destrutiva da mucosa em um hospedeiro geneticamente suscetível. É causada por uma resposta imune aberrante e pela perda de tolerância à flora intestinal normal, o que resulta em inflamação crônica do intestino.

ENTERITE REGIONAL (DOENÇA DE CROHN)

❑ Definição

Doença inflamatória sistêmica com comprometimento predominante do trato gastrintestinal. Não existem achados patognomônicos para a doença de Crohn ou para diferenciá-la da colite ulcerativa.

❑ Achados laboratoriais

Histologia: a biopsia endoscópica pode revelar a presença de granulomas em > 60% dos casos de doença de Crohn, porém em apenas 6% dos casos de colite ulcerativa.

Sorologia: são encontrados anticorpos anticitoplasma de neutrófilo de coloração perinuclear (P-ANCA) atípicos em < 15% dos casos de doença de Crohn, porém em ≤ 70% nos pacientes com colite ulcerativa. São encontrados anticorpos anti-*S. cerevisiae* (fermento de padeiro) (ASCA) em aproximadamente 60% dos casos de doença de Crohn, mas em apenas cerca de 10% dos casos de colite ulcerativa.

A lactoferrina e a calprotectina têm alta sensibilidade e especificidade para diferenciar a DII da SII não inflamatória.

Hematologia: a leucocitose, a VHS elevada, a PCR aumentada e outros reagentes de fase aguda correlacionam-se com a atividade da doença. A presença de leucocitose discreta indica atividade, enquanto um aumento acentuado da contagem de leucócitos sugere supuração (p. ex., abscesso). A VHS tende a ser mais alta na doença de cólon do que do íleo. Há anemia ferropriva ou por déficit de vitamina B_{12} ou de folato ou doença crônica.

Principais exames laboratoriais: diminuição dos níveis séricos de albumina e níveis elevados de gamaglobulinas. Acidose metabólica hiperclorêmica, desidratação, níveis diminuídos de sódio, potássio e magnésio. Alterações discretas das provas de função hepática, devido à pericolangite (sobretudo níveis séricos elevados de ALP). Há alterações laboratoriais devido a complicações ou sequelas (p. ex., má absorção, perfuração e formação de fístula, formação de abscessos, artrite, colangite esclerosante, irite e uveíte).

COLITE ULCERATIVA CRÔNICA INESPECÍFICA

❑ Definição

Não existe nenhum achado patognomônico para essa doença e tampouco há achados que possam diferenciá-la da doença de Crohn.

❑ Achados laboratoriais

Sorologia: o P-ANCA é encontrado em 70% dos pacientes com colite ulcerativa, porém apenas ocasionalmente nos casos de doença de Crohn. As fezes são negativas para patógenos ou parasitos entéricos habituais.

Hematologia: na presença de diarreia e febre, um nível de hemoglobina < 7,5 g/dl, a contagem elevada de neutrófilos e a VHS de > 30 mm/hora indicam doença grave.

Principais exames laboratoriais: com frequência, o nível sérico de ALP está ligeiramente aumentado. Outras provas de função hepática costumam estar normais. As fezes são positivas para sangue oculto.

❑ Outras considerações

- Alterações laboratoriais devido a complicações ou sequelas (p. ex., hemorragia, carcinoma, distúrbios eletrolíticos e megacólon tóxico com perfuração)
- A menor sensibilidade das provas sorológicas combinadas só influencia modestamente a probabilidade pré-teste e pós-teste na DII, porém é muito útil para diferenciar a doença de Crohn da colite ulcerativa. As determinações seriadas não são úteis e não se correlacionam com a atividade da doença; os títulos

apresentam-se estáveis com o passar do tempo.

Leitura sugerida

Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem*. 2006;52:171–181.

MÁ ABSORÇÃO

❑ Definição

A má absorção refere-se a uma absorção deficiente de nutrientes pelo intestino delgado.

❑ Causas

- Mistura inadequada do alimento com sais biliares e lipase (p. ex., piloroplastia, gastrectomia subtotal ou total e gastrojejunostomia)
- Lipólise inadequada devido à falta de lipase (p. ex., FC do pâncreas, pancreatite crônica, câncer de pâncreas e da ampola de Vater, fístula pancreática, vagotomia)
- Emulsificação inadequada da gordura, devido à ausência de sais biliares (p. ex., icterícia obstrutiva, doença hepática grave, crescimento bacteriano excessivo do intestino delgado, distúrbios do íleo terminal)
- Defeito primário na absorção pelo intestino delgado
- Superfície de absorção inadequada, devido à existência de doença extensa da mucosa (p. ex., enterite regional, tumores, doença amiloide, esclerodermia e irradiação)
- Disfunção bioquímica das células da mucosa (p. ex., síndrome de espru celíaco, inanição grave ou administração de fármacos, como sulfato de neomicina, colchicina ou PAS)
- Obstrução dos vasos linfáticos mesentéricos (p. ex., por linfoma, carcinoma e tuberculose intestinal)
- Comprimento inadequado da superfície absortiva normal (p. ex., ressecção cirúrgica, fístula e *shunt*)
- Diversas (p. ex., "alças cegas" do intestino e divertículos, síndrome de Z-E, agamaglobulinemia e distúrbios endócrinos e metabólicos)
- Infecção (p. ex., enterite aguda, espru tropical e doença de Whipple [*Tropheryma whippelii*]; na hipogamaglobulinemia variável comum, 50 a 55% dos pacientes apresentam diarreia crônica e má absorção causada por um patógeno específico, como *G. lamblia*, ou proliferação excessiva de bactérias no intestino delgado).

❑ Achados laboratoriais

Principais exames laboratoriais: o nível sérico de colesterol pode estar aumentado. Há diminuição dos níveis séricos de caroteno, albumina e ferro; e aumento do peso das fezes (> 300 g/24 h) e da gordura fecal (> 7 g/24 h).

Hematologia: o TP pode estar prolongado, devido à má absorção de vitamina K. Há aumento da VHS.

A anemia é causada por déficit de ferro, ácido fólico, vitamina B_{12} ou várias combinações, dependendo de sua absorção diminuída.

Outros: o teste de D-xilose normal, os baixos níveis séricos de tripsinogênio e a calcificação pancreática na radiografia de abdome estabelecem o diagnóstico de pancreatite crônica. Na ausência de calcificação (conforme observado em 70 a 80% dos casos), o conteúdo anormal da secreção pancreática após o teste de estimulação com secretina-colecistocinina ou o teste anormal da bentiromida estabelecem o diagnóstico de pancreatite crônica.

❑ Exames recomendados

Índices de absorção de gordura (esteatorreia): exame qualitativo direto das fezes. São coletadas ≥ 2 amostras aleatórias de fezes com dieta de > 80 g de gordura por dia.

Tripsinogênio sérico: < 10 ng/ml em 75 a 85% dos pacientes com pancreatite crônica grave (os que apresentam esteatorreia) e em 15 a 20% daqueles que apresentam doença leve a moderada; em certas ocasiões, baixos níveis no câncer de pâncreas; valores normais (10 a 75 ng/ml)nas causas não pancreáticas de má absorção.

Teste de tolerância ao caroteno: determina-se o nível sérico de caroteno após uma carga oral diária de caroteno durante 3 a 7 dias. A obtenção de baixos níveis séricos de caroteno costuma estar associada à esteatorreia. O aumento do caroteno sérico para > 35 μg/dl indica ingestão dietética previamente baixa de caroteno e/ou gordura. Os pacientes com espru em remissão, com excreção normal de gordura fecal, podem ainda apresentar uma baixa absorção de caroteno.

Teste de tolerância à vitamina A (para triagem da esteatorreia): determina-se o nível plasmático de vitamina A dentro de 5 h após sua ingestão. A elevação normal é de nove vezes o nível em jejum. Obtém-se uma curva plana na doença hepática. Esse teste não é útil após gastrectomia. Tendo em vista que a vitamina A é um éster de ácido graxo de cadeia longa, obtém-se uma curva plana tanto na doença pancreática quanto na presença de anormalidades da mucosa intestinal. Quando são usadas formas hidrossolúveis de vitamina A, a curva torna-se normal em pacientes com doença pancreática, porém permanece plana na presença de anormalidades da mucosa intestinal. Um resultado anormal indica um defeito na função de absorção da mucosa do intestino delgado (p. ex., espru, doença de Whipple, enterite regional, enterite da tuberculose, doenças do colágeno que acometem o intestino delgado e ressecção extensa). A função pancreática anormal não afeta o teste.

ÍNDICE DE ABSORÇÃO DOS CARBOIDRATOS

- Má absorção de dissacarídios
  - Causas
    - Má absorção primária (congênita ou adquirida), devido à ausência de dissacaridase específica na borda em escova da mucosa do intestino delgado
    - Déficit isolado de lactase (também denominada alergia ao leite, intolerância ao leite, intolerância familiar congênita à lactose, déficit de lactase) (trata-se do mais comum desses defeitos, que ocorre em, aproximadamente, 10% dos indivíduos brancos e em 60% dos negros; o tipo infantil apresenta diarreia, vômitos, atraso do crescimento, má absorção etc.; com frequência, aparece pela primeira vez na vida adulta; torna-se assintomática quando se retira a lactase da dieta)
  - Má absorção de sacarose-isomaltose (defeito de herança recessiva)
    - A curva da tolerância à sacarose oral é achatada, porém o teste de tolerância à glicose mais frutose é normal. Em certas ocasiões, observa-se uma má absorção associada, com aumento da gordura fecal e teste de tolerância à D-xilose anormal, embora a biopsia intestinal seja normal
    - Teste respiratório com hidrogênio após estimulação com sacarose
    - Biopsia intestinal com determinação das atividades de dissacaridase
    - A dieta isenta de sacarose leva à interrupção da diarreia
  - Má absorção de glicose-galactose (defeito de herança autossômica recessiva, que acomete os rins e o intestino)
    - A curva de tolerância à glicose ou à galactose oral apresenta-se achatada, porém as curvas de tolerância IV são normais
    - É comum a ocorrência de glicosúria. O teste de tolerância à frutose apresenta-se normal
  - Má absorção secundária
    - Ressecção de > 50% da atividade de dissacaridase do cólon. A lactose é mais pronunciada, porém pode haver também sacarose. A tolerância aos dissacarídios orais (sobretudo lactose) está anormal, enquanto a histologia intestinal e a atividade enzimática estão normais
  - Doença intestinal difusa – sobretudo doença celíaca, em que a atividade de todas as dissacaridases pode estar diminuída, com aumento posterior, conforme o intestino torna-se normal com uma dieta isenta de glúten; ocorrem também fibrose cística do pâncreas, desnutrição grave, colite ulcerativa, infestação grave por *Giardia,* síndrome da alça cega, déficit de betalipoproteína e efeito de fármacos (p. ex., colchicina, neomicina e contraceptivos orais). Os testes de tolerância orais (sobretudo a

lactose) estão frequentemente anormais, porém há normalização subsequente com uma dieta isenta de glúten. Os testes de tolerância com monossacarídios também podem ser anormais, devido a um defeito tanto na absorção quanto na digestão

- Proliferação excessiva de bactérias no intestino delgado (ver Figura 10.4)
  - Uma cultura aeróbica e anaeróbica quantitativa do aspirado do conteúdo do intestino delgado mostrando > 10^5 UFC/ml de microrganismos anaeróbicos é considerada diagnóstica. Entretanto, a utilidade da cultura é limitada, visto que exige uma coleta invasiva; pode haver erro de amostragem, devido às regiões limitadas de comprometimento do intestino delgado, e as técnicas de cultura e sua interpretação não estão padronizadas
  - O teste respiratório com D-xilose C^{14} tem boa especificidade
  - Os testes respiratórios com hidrogênio (glicose-H_2, lactulose-H_2) não são recomendados, por sua sensibilidade e sua especificidade limitadas.

DOENÇA CELÍACA (ENTEROPATIA GLÚTEN-SENSÍVEL, ESPRU NÃO TROPICAL, ESTEATORREIA IDIOPÁTICA)

❑ Definição

A doença celíaca é um distúrbio multissistêmico autoimune (que se manifesta, principalmente, no trato gastrintestinal) em indivíduos geneticamente suscetíveis, a qual pode ser causada pela lesão da mucosa por um complexo de gliadina (uma proteína do glúten nutricional presente no trigo, centeio, cevada ou aveia) com a transglutaminase tecidual (tTG), uma enzima de ligação cruzada. Os achados decorrem de má absorção e autoimunidade.

❑ Achados laboratoriais

Embora não existam testes universalmente aceitos para o diagnóstico de doença celíaca, as provas sorológicas específicas e a biopsia do intestino delgado são bem sensíveis e específicas para o estabelecimento do diagnóstico. Todos os exames devem ser realizados enquanto o paciente consome alimentos que contêm glúten (Figura 10.5).

Histologia: a biopsia do jejuno constitui o padrão de referência para o diagnóstico; revela lesões da mucosa características, porém inespecíficas. O estabelecimento do diagnóstico é essencial; os pacientes não devem ser submetidos a uma dieta sem glúten pelo resto da vida sem antes examinar a histologia da mucosa intestinal. Podem ser obtidos resultados falso-negativos, devido à distribuição focal da patologia.

Achados nas fezes: a esteatorreia é demonstrada pela coloração pelo Sudan positiva em ≤ 2 amostras de fezes ou pela determinação quantitativa da gordura em amostra de fezes de 72 h.

Anticorpos IgA anti-tTG humanos: (ELISA) S/E = > 90%/> 95%. Podem ser obtidos resultados falso-negativos em pacientes com déficit de IgA (que ocorre em 2,5% dos pacientes com doença celíaca, nos quais os testes correspondentes com anticorpos IgG podem ser úteis). Mais reproduzível do que o teste EMA.

Anticorpos IgG/IgA antigliadina desaminada: o anticorpo antigliadina desaminada (DGA) reconhece um antígeno relacionado com o glúten nutricional e é responsável pela iniciação da inflamação na doença celíaca. A pesquisa de anticorpos IgA antigliadina (por ELISA) foi suplantada por esses testes mais sensíveis, com S/E = 80%/80 a 90%. Os anticorpos IgA antigliadina tornam-se indetectáveis dentro de 3 a 6 meses após a abstinência de glúten; podem ser usados para monitorar a adesão do paciente à dieta. Podem constituir um marcador mais efetivo para crianças com < 3 anos de idade. A gliadina é um componente do glúten. Podem ser obtidos resultados falso-negativos em pacientes submetidos à terapia imunossupressora. Se o paciente tiver déficit de IgA, deve-se efetuar uma prova sorológica utilizando IgG-tTG ou IgG-EMA.

Testes moleculares: a variação DQ2 do HLA é expressa em, aproximadamente, 95% dos pacientes; o HLA-DQ8 por meio de teste de DNA é expresso em cerca de 5% dos pacientes; a ausência de ambos praticamente descarta o diagnóstico de doença celíaca.

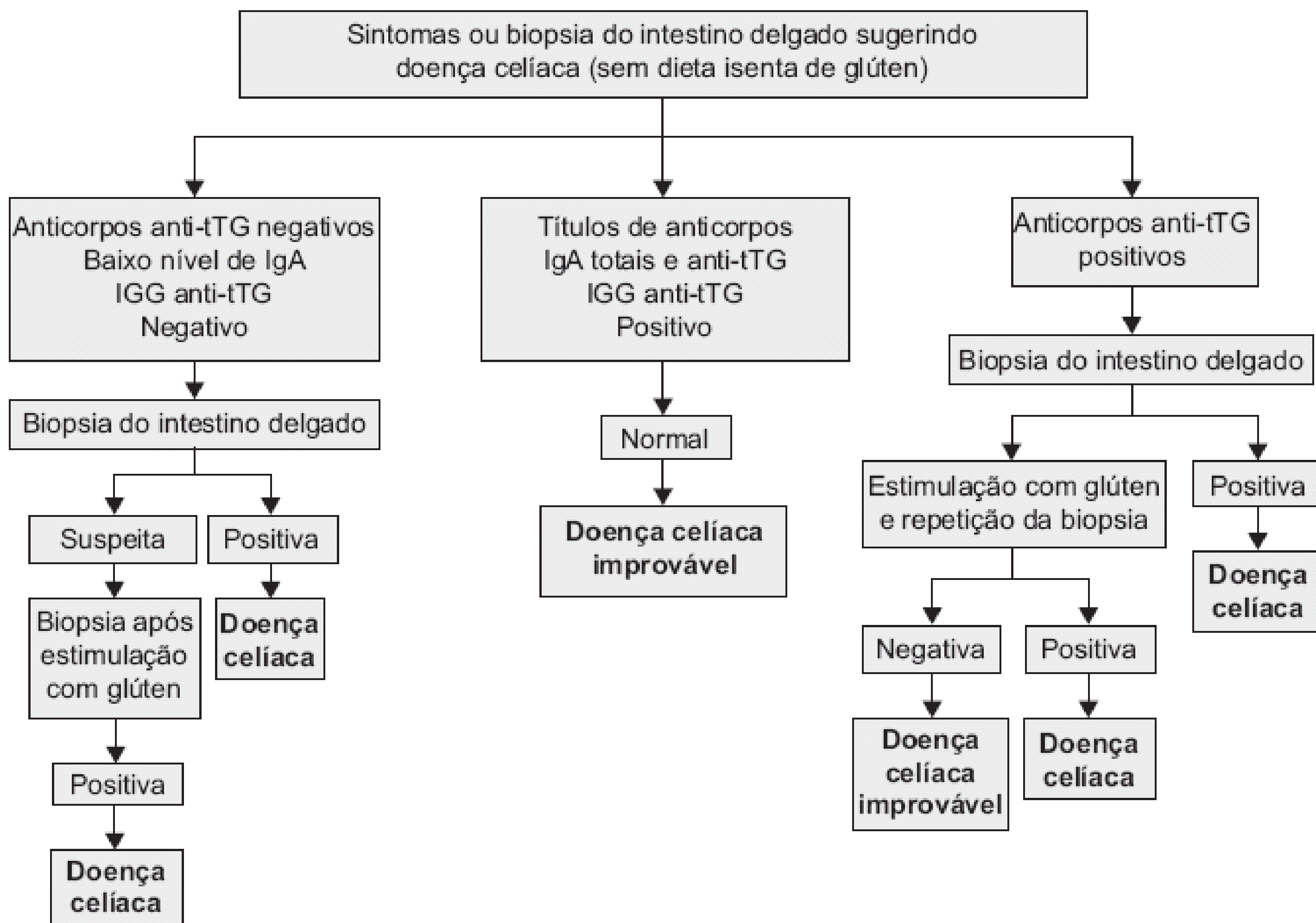


Figura 10.5 Sintomas e biopsia do intestino delgado sugerindo doença celíaca. tTG, transglutaminase.

Teste provocativo com glúten: não é mais considerado essencial para o estabelecimento do diagnóstico. É realizado quando o diagnóstico é incerto e quando não é identificado por biopsia antes da retirada do glúten, a fim de determinar a ocorrência de sintomas e alterações da mucosa.

Teste de tolerância à xilose: diferencia a má absorção ocasionada por comprometimento do transporte através da mucosa acometida daquela causada pelo comprometimento da digestão no lúmen. O resultado é normal em muitos pacientes com doença leve a moderada, porém não costuma ser realizado.

Considerações

- O diagnóstico definitivo exige a obtenção de uma resposta clínica definida a uma dieta sem glúten em 3 a 9 meses, de preferência com registro histológico de reversão da mucosa para o padrão normal por biopsia repetida. Se o paciente não responder ao controle nutricional rígido, a biopsia deve ser repetida para descartar a possibilidade de linfoma GI, giardíase, hipogamaglobulinemia e outras causas de atrofia vilosa, além de verificar novamente a dieta
- A má absorção pode causar déficit de folato com medula óssea megaloblástica e déficit de ferro, com anemia macrocítica hipocrômica leve. A doença celíaca sempre deve ser considerada nos casos de anemia ferropriva ou macrocítica. Além disso, pode ocorrer coagulopatia em consequência do déficit de vitamina K e hipocalcemia e déficit de vitamina D causando osteomalacia. Em pacientes com diarreia ou má absorção inexplicáveis, deve-se descartar a possibilidade de espru celíaco por meio de biopsia do intestino delgado
- Achados laboratoriais devido a doenças autoimunes frequentemente associadas (p. ex., da tireoide, hepática, DM do tipo 1, dermatite herpetiforme [≤ 20% dos pacientes com doença celíaca], doença de Addison e artrite) e outras doenças (p. ex., déficit seletivo de IgA, hipoesplenismo, linfoma de células T do intestino delgado, bem como síndrome de Down, nefropatia por IgA e DII). Os pacientes que devem ser submetidos a triagem incluem os que apresentam esteatorreia, má absorção ou doenças autoimunes.

Leitura sugerida

Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;3:112–122.

Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002;346:180–188.

Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J *et al*. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med.* 2003;348:2517–2524.

ENTEROPATIA, PERDEDORA DE PROTEÍNA

❑ Definição

Essa condição refere-se à perda GI de proteínas plasmáticas em quantidades anormais.

❑ Causas

- Secundárias (ou seja, estados patológicos nos quais a enteropatia perdedora de proteína clinicamente significativa pode ocorrer como manifestação)
  - Hipertrofia gigante das pregas gástricas (doença de Ménétrier)
  - Gastrenterite eosinofílica
  - Neoplasias gástricas
  - Infecções (p. ex., doença de Whipple, proliferação bacteriana excessiva, enterocolite, shigelose, infestação parasitária, infecções virais e infecção por *C. difficile*) (Ver seções relevantes no Capítulo 13, Doenças Infecciosas)
  - Espru não tropical
  - Doenças inflamatórias e neoplásicas do intestino delgado e intestino grosso, incluindo colite ulcerativa, enterite regional
  - Pericardite constritiva
  - Doenças imunes (p. ex., LES)
  - Obstrução linfática (p. ex., linfoma, sarcoidose, tuberculose mesentérica)
- Primárias (ou seja, a hipoproteinemia constitui a principal característica clínica)
  - Linfangiectasia intestinal
  - Doença inflamatória ou granulomatose inespecífica do intestino delgado.

❑ Achados laboratoriais

Principais exames laboratoriais: o nível sérico de colesterol costuma estar normal. Os níveis séricos de proteína total, albumina, gamaglobulina e cálcio estão diminuídos. Níveis séricos normais de alfa e betaglobulinas. Ausência de proteinúria.

Hematologia: anemia leve. Eosinofilia (ocasionalmente).

Achados nas fezes: esteatorreia com testes anormais de absorção dos lipídios.

Outros achados: aumento da permeabilidade do trato gastrintestinal a substâncias de grande peso molecular, demonstrado pelo teste com iodo 131 polivinilpirrolidona (I^{131}-PVP) (ver Má absorção).

COLITE COLAGENOSA

❑ Definição

Síndrome de diarreia crônica não sanguinolenta. A incidência é de, aproximadamente, 3/1.000 nos pacientes. O diagnóstico é estabelecido por biopsia do cólon em pacientes que parecem ter síndrome do intestino irritável.

❑ Achados laboratoriais

Hematologia: a VHS está aumentada, e ocorrem anemia e hipoalbuminemia em alguns pacientes. A contagem de eosinófilos está aumentada em alguns pacientes.

COLITE PSEUDOMEMBRANOSA

- Ver *Clostridium difficile* no Capítulo 13, *Doenças Infecciosas*.

ÍLEO BILIAR

- Os achados laboratoriais devem-se à colecistite crônica e à colelitíase precedentes
- Os achados laboratoriais são decorrentes da obstrução aguda do íleo terminal (responsável por 1 a 2% dos casos).

GASTRENTERITE EOSINOFÍLICA

❑ Definição

O diagnóstico exige a obtenção de evidências histológicas de infiltração eosinofílica predominante (> 20 eosinófilos/CGA) do trato gastrintestinal, na ausência de infecção parasitária ou doença extraintestinal.

❑ Achados laboratoriais

Hematologia: ocorre eosinofilia em 80% dos casos.

Outros achados: ascite eosinofílica com doença predominante da camada serosa. A IgE pode estar aumentada, sobretudo em crianças.

Leitura sugerida

Bonis PAL, LaMont JT. Approach to the adult with chronic diarrhea in developed countries. www.uptodate.com, May 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L *et al*. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Wanke C. Approach to the adult with acute diarrhea in developed countries. www.uptodate.com, May 2009.

HEMORRAGIA DIGESTIVA

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA (NO ADULTO)

❑ Definição

Define-se hemorragia digestiva alta como a ocorrência de sangramento que se origina acima do ligamento de Treitz. Trata-se da emergência clínica mais comum para gastrenterologistas. A taxa de mortalidade é de cerca de 8% e não costuma ser causada por exsanguinação, mas pelo efeito adverso sobre condições comórbidas.

❑ Quando suspeitar?

O paciente pode apresentar estigmas de perda crônica de sangue (*anemia ferropriva* e sintomas relacionados) ou perda sanguínea aguda (fraqueza ou síncope).

Triagem: hoje em dia, recomenda-se geralmente a triagem para lesões ulceradas assintomáticas do trato gastrintestinal, sobretudo à procura de carcinoma de cólon e grandes adenomas.

❑ Diagnóstico diferencial da hemorragia digestiva alta (Tabela 10.3)

- A UP (ver discussão do abdome agudo, na seção Dor abdominal) (40 a 50% dos pacientes) está associada a fatores de risco, como infecção por *H. pylori,* uso de AINEs, estresse e aumento do ácido gástrico. É responsável pela ocorrência de gastrite em 10% dos pacientes e esofagite em 6% dos casos associados a

refluxo gastresofágico (DRGE). Os fatores de risco para sangramento relacionado com estresse são insuficiência respiratória e coagulopatia. A hipertensão porta e as varizes (18% dos pacientes) indicam a gravidade da cirrose subjacente do paciente. Esses pacientes apresentam uma taxa de mortalidade associada de 50%, mesmo após o controle da hemorragia

Tabela 10.3 Diagnóstico diferencial da hemorragia digestiva alta.

- Úlcera péptica (40 a 50%; idiopática, induzida por fármacos, toxinas ou estresse; relacionada com infecção; associada à síndrome de Zollinger-Ellison)
- Esofagite erosiva, gastrite e duodenite em 25% dos casos
- Hipertensão porta e varizes (10 a 15%; esofágicas, gástricas, duodenais e gastropatia hipertensiva porta)
- Laceração de Mallory-Weiss (5%)
- Causas raras: malformações arteriovenosas, síndrome de Rendu-Osler-Weber, estômago em melancia (ectasia vascular do antro gástrico), lesão de Dieulafoy, úlcera estomal, neoplasias (benignas, primárias e malignas metastáticas), doença do tecido conjuntivo (esclerodermia, síndrome de Ehlers-Danlos), fístula entérica aórtica, hemobilia, gastrite urêmica e corpo estranho
- Carcinoma de estômago
- Síndrome de Heyde (doença de von Willebrand adquirida, angiodisplasia e estenose aórtica).

- As lacerações de Mallory-Weiss (5% dos pacientes) ocorrem na porção distal do esôfago, no local da junção gastresofágica, normalmente após um episódio de ânsia de vômito. As lacerações cicatrizam-se, em sua maioria, sem qualquer complicação dentro de 24 a 48 h. O diagnóstico é estabelecido com base na avaliação endoscópica, ocasião em que podem ser utilizadas intervenções terapêuticas, além de estratificar o risco de sangramento recorrente
- As neoplasias do esôfago e do estômago são responsáveis por menos de 5% de todos os casos de sangramento significativo. Em geral, trata-se de uma manifestação tardia, que constitui um sinal prognóstico negativo. Raramente, os tumores podem metastatizar para a mucosa gástrica
- Terapia anticoagulante: ocorre hemorragia digestiva em 3 a 4% dos pacientes submetidos a terapia anticoagulante; pode ser espontânea ou em consequência de doença não suspeita (p. ex., úlcera péptica, carcinoma, divertículos e hemorroidas). Em determinadas ocasiões, ocorre hemorragia na parede intestinal, com íleo secundário. O TP pode estar dentro da faixa terapêutica ou, mais comumente, está prolongado. A ação da varfarina é potencializada pela administração de ácido acetilsalicílico, antibióticos, fenilbutazona e tiroxina e por drenagem do ducto colédoco com tubo em T, sobretudo quando existe doença pancreática
- Sangramento oculto
- A síndrome de Rendu-Osler-Weber está associada a telangiectasia nos lábios, na mucosa oral e nas extremidades dos dedos das mãos. A lesão de Dieulafoy correlaciona-se com dilatação de vaso submucoso aberrante, que provoca erosão da mucosa sobrejacente na ausência de úlcera. Deve-se suspeitar dessa condição no paciente que apresenta episódios recorrentes de sangramento digestivo alto não diagnosticado (hemorragia digestiva em 10 a 40% dos pacientes).

❑ Causas

- Massa (p. ex., carcinoma e adenoma). Além da principal causa de sangramento, 50% dos pacientes apresentam uma lesão adicional passível de causar hemorragia (sobretudo úlcera duodenal, varizes esofágicas e hérnia de hiato). Quando existem lesões do trato gastrintestinal previamente identificadas, 40% dos pacientes apresentam sangramento de uma lesão diferente
- Inflamação (p. ex., DII, doença de Crohn, esofagite erosiva)
- Distúrbios vasculares (p. ex., varizes, hemangioma)

- Infecções (p. ex., tuberculose, amebíase, ancilostomíase, tricuríase, estrongiloidíase e ascaridíase)
- Outros locais (p. ex., hemoptise, epistaxe e orofaringe)
- Outras (p. ex., factícia, coagulopatias, corrida de longa distância)
- Pesquisa de sangue oculto nas fezes (Ver Sangue oculto, Pesquisa nas fezes, no Capítulo 16, *Exames Laboratoriais*).

❑ **Achados laboratoriais**

- Avaliação inicial: avaliar a magnitude da perda de sangue (hemograma completo, sinais vitais)
  - ▼ Verificar a coagulação (TP, TTP, plaquetas) e outros exames para descartar a possibilidade de distúrbio hemorrágico adquirido ou congênito
  - ▼ Tipagem sanguínea e prova cruzada de um número apropriado de unidades para a gravidade do sangramento
- A esofagogastroduodenoscopia (EGD) é o procedimento de escolha para diagnóstico em pacientes que apresentam hemorragia digestiva aguda. As vantagens da EGD precoce são as seguintes:
  - ▼ Confirmação ou modificação do diagnóstico funcional, proposto pelo histórico e pelo exame físico
  - ▼ Instituição de medidas terapêuticas, que reduzem as necessidades de transfusão e de cirurgia
  - ▼ Evitar potencialmente a necessidade de hospitalização
  - ▼ Em pacientes com déficit de ferro, recomendar a endoscopia alta e baixa, com investigação para doença celíaca.

❑ **Limitações**

- É pouco provável que ocorra sangramento de adenomas com < 2 cm de diâmetro maior. A hemorragia digestiva alta tem menos tendência a produzir um resultado positivo do que a hemorragia digestiva baixa
- A corrida de longa distância está associada a um teste de guáiaco positivo em ≤ 23% dos atletas
- As fezes podem ter aspecto macroscópico normal com hemorragia digestiva de 100 ml/dia
- A melena consistente exige 150 a 200 ml de sangue no estômago.

HEMORRAGIA DIGESTIVA, INTESTINO DELGADO

- O intestino delgado é um local incomum de hemorragia, que é responsável por apenas 3 a 5% dos casos de hemorragia digestiva. Em geral, os pacientes apresentam perda oculta de sangue e podem ter evidências de melena ou hematoquezia.

❑ **Diagnóstico diferencial de hemorragia digestiva do intestino delgado (Tabela 10.4)**

- A angiodisplasia é responsável pela maioria dos casos de sangramento do intestino delgado (70 a 80%). O sangramento pode ser ativo ou oculto. Um episódio isolado de sangramento não exige tratamento, visto que as lesões não costumam sofrer sangramento recorrente (aproximadamente 50% dos casos). A angiodisplasia pode ser um achado incidental, que precisa ser documentado para ser considerado como fonte de perda de sangue
- Os tumores são responsáveis por 5 a 10% dos casos de sangramento do intestino delgado. Desses tumores, um terço é benigno (mais comumente, liomioma e adenomas), enquanto dois terços são malignos (45% consistem em adenocarcinomas, normalmente do duodeno, enquanto 30% são carcinoides, 14% são representados por linfomas e 11% consistem em liomiossarcomas). Geralmente, as três neoplasias malignas mais comuns estão associadas a perda crônica de sangue. Ocorre também doença metastática, mais comumente de melanoma e de câncer de mama.

Tabela 10.4 Diagnóstico diferencial da hemorragia digestiva do intestino delgado.

- Angiodisplasia

- Tumores do intestino delgado
- Causas menos comuns:
  - Doenças ulcerativas (mais comumente doença de Crohn)
  - Divertículo de Meckel (a causa em dois terços dos homens com menos de 30 anos)
  - Síndrome de Zollinger-Ellison (provoca ulcerações)
  - Infecções (p. ex., tuberculose, sífilis, febre tifoide e histoplasmose)
  - Medicamentos (p. ex., potássio, anti-inflamatórios não esteroides e 6-mercaptopurina)
  - Vasculite
  - Enterite por radiação (pode ocorrer lesão dentro de 6 a 24 meses após a exposição, em consequência do desenvolvimento de vasculite oclusiva)
  - Divertículos jejunais (sangramento efetivo em < 5%; todavia, o sangramento é habitualmente maciço, com taxa de mortalidade de até 20%)
  - Lesões vasculares (varizes, ectasias venosas, telangiectasias, hemangiomas, malformações arteriovenosas)

❑ Achados laboratoriais

- As radiografias simples de abdome podem revelar evidências de obstrução, sugerindo estenose ou tumor, porém não tendem a ser diagnósticas
- Radiografia contrastada
  - A seriografia do intestino delgado apresenta baixo rendimento na identificação da fonte de sangramento (ou seja, taxa de detecção de 5%). Essa taxa pode aumentar para 10% com o uso de enteróclise. Se a fonte de sangramento for uma neoplasia maligna do intestino delgado, o rendimento é consideravelmente melhor
  - Os exames baritados não conseguem estabelecer o diagnóstico de angiodisplasia, mas podem ser úteis na identificação de lesões expansivas e defeitos da mucosa
  - Apesar do baixo rendimento diagnóstico, a radiografia contrastada constitui o exame inicial no paciente com suspeita de sangramento do intestino delgado (ou seja, quando a avaliação do trato gastrintestinal superior e inferior não é diagnóstica)
- Exames endoscópicos
  - A EGD de rotina alcança a junção da segunda e da terceira porção do duodeno
  - A enteroscopia *push* convencional (enteroscópio dedicado ou colonoscópio pediátrico) pode alcançar a parte proximal do jejuno. O rendimento com enteroscopia *push* varia de 24 a 75% na detecção de uma fonte de sangramento. A enteroscopia *push* também tem valor terapêutico
  - A enteroscopia por sonda é um procedimento mais recente, que está sendo desenvolvido para visualizar todo o jejuno e o íleo. Trata-se de um instrumento de fibra óptica flexível introduzido no intestino por peristalse. Não consiste em um procedimento rotineiramente disponível, e seu uso é mais indicado para pacientes com condições comórbidas, impossibilitados de realizar enteroscopia intraoperatória (videoendoscopia com cápsula)
- A angiografia detecta uma taxa de sangramento de 0,5 ml/minuto. Consegue identificar o local de sangramento em 50 a 72% dos casos se o sangramento for maciço, porém em apenas 25 a 50% se for lento. Tem baixo rendimento no diagnóstico de angiodisplasias e tumores
- Cintigrafia
  - A cintigrafia com tecnécio-99 consegue detectar a ocorrência de sangramento de até 0,1 ml/minuto. À semelhança da angiografia, tem valor apenas quando existe sangramento ativo. Consegue definir uma área geral de sangramento, porém é incapaz de identificar a fonte precisa
  - A cintigrafia com tecnécio-99, captado pela mucosa gástrica ectópica no divertículo de Meckel, não é

útil quando o divertículo não contém mucosa gástrica

- Avaliação cirúrgica
  - A enteroscopia intraoperatória é um procedimento no qual o intestino é manualmente avançado sobre um endoscópio. Trata-se da maneira mais comum de examinar todo o intestino delgado. Mostra-se bem-sucedida na identificação de uma fonte hemorrágica em 83 a 100% dos casos
  - A cirurgia exploratória costuma ser considerada para pacientes com hemorragia digestiva recorrente de origem incerta. A exploração simples tem uma baixa taxa de sucesso, com rendimento diagnóstico de apenas 10% se não for acompanhada de outras avaliações (ou seja, enteroscopia)
- Abordagem em etapas para avaliação: em um estudo de 77 pacientes, o intervalo entre a apresentação e o estabelecimento do diagnóstico foi superior a 20 meses, devido à natureza relativamente assintomática das condições e à dificuldade em avaliar as fontes de sangramento no intestino delgado
- Determinar a origem do sangramento
  - Em pacientes com avaliação não diagnóstica do trato gastrintestinal inferior e superior, é necessário efetuar uma avaliação do intestino delgado
  - Uma vez considerado o intestino delgado como a fonte de sangramento (ou seja, os exames padrões não são diagnósticos), deve-se efetuar uma seriografia do intestino delgado
- Quando a fonte não é identificada
  - Prosseguir com a enteroscopia *push,* antes de considerar a repetição da EGD ou colonoscopia
  - Pode-se considerar a enteroscopia por sonda
  - Não efetuar cintigrafias nem angiografia, a não ser que o paciente apresente hemorragia ativa
  - A cirurgia exploratória pode ser realizada com endoscopia intraoperatória, quando necessário
  - Videoendoscopia com cápsula.

❑ Neoplasias causadas por doenças primárias do intestino delgado

- A biopsia das lesões confirma o diagnóstico
- Achados laboratoriais devido a complicações (p. ex., hemorragia, obstrução, intussuscepção e má absorção)
- Achados laboratoriais devido a condições subjacentes (p. ex., síndrome de Peutz-Jeghers e síndrome carcinoide).

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAIXA AGUDA (NO ADULTO)

❑ Considerações gerais

- A hemorragia digestiva baixa costuma ser definida como a ocorrência de sangramento que se origina abaixo do ligamento de Treitz
- Se a avaliação inicial não estabelecer uma distinção clara entre fontes alta e baixa de hemorragia digestiva, deve-se proceder a uma avaliação do sistema digestório alto, visto que ele constitui a fonte mais comum de hemorragia digestiva maciça.

❑ Diagnóstico diferencial da hemorragia digestiva baixa (Tabela 10.5)

- Angiodisplasia: nos pacientes idosos, a angiodisplasia é diagnosticada com frequência proporcionalmente maior. A angiodisplasia não é visualizada por enema baritado. O sangramento tende a ser autolimitado e, com frequência, tem sua origem no cólon direito
- Patologia anorretal benigna: em pacientes mais jovens (< 35 anos de idade), a patologia anorretal benigna (p. ex., sangramento hemorroidário) constitui a etiologia mais comum

Tabela 10.5 Diagnóstico diferencial da hemorragia digestiva baixa.

- Diverticulose (cerca de 33%)
- Angiodisplasia (cerca de 28%)
- Neoplasia (benigna e maligna, cerca de 19%)
- Colite (ulcerativa, de Crohn, isquêmica, pseudomembranosa, doença infecciosa, exposição à radiação, aproximadamente 18%)
- Hemorroidas (aproximadamente 3%)
- Causas menos comuns:
  - Úlceras solitárias
  - Anti-inflamatórios não esteroides
  - Lagos venosos
  - Nevos azuis
  - Ulcerações anastomóticas e linhas de sutura
  - Traumatismo mecânico
  - Pós-biopsia ou polipectomia
  - Coagulopatia e terapia com anticoagulação
  - Doença autoimune (p. ex., vasculite reumatoide e púrpura de Henoch-Schönlein)

- Diverticulose: menos de 33% dos pacientes com diverticulose apresentam sangramento significativo. Tipicamente, o sangramento é indolor e ocorre na ausência de diverticulite. Embora os divertículos estejam mais comumente localizados no lado esquerdo do cólon, as lesões do lado direito respondem por uma porção significativa de sangramento diverticular
- Os pólipos no câncer de cólon são observados em 19% dos pacientes com mais de 50 anos de idade que apresentam hemorragia digestiva baixa
- A coagulopatia costuma causar sangramento em pacientes com condição gastrintestinal comórbida. Assim, o paciente com coagulopatia sempre necessita de uma avaliação adicional
- Deve-se suspeitar de hemorragia digestiva alta em pacientes que apresentam hematoquezia
- As hemorroidas e a diarreia sanguinolenta da inflamação precisam ser descartadas.

❏ Avaliação diagnóstica

- Avaliação inicial
  - É necessário verificar o coagulograma (TP, TTP, plaquetas, hemograma completo, ureia sanguínea e creatinina). O sangramento que ocorre em pacientes urêmicos com angiodisplasia pode resultar de coagulopatia adquirida. Pode manifestar-se como déficit de ferro. Deve-se determinar o nível sérico de ferritina
  - Tipagem sanguínea e prova cruzada de um número de unidades apropriado para a gravidade da perda sanguínea
- Exames endoscópicos (pressupondo a exclusão de hemorragia digestiva alta pela obtenção de líquido bilioso não sanguinolento por meio de lavagem nasogátrica)
  - A anoscopia pode ser realizada para descartar a possibilidade de sangramento hemorroidário em pacientes apropriadamente selecionados
  - A colonoscopia identifica a fonte de sangramento em, aproximadamente, 80% dos pacientes e ajuda a controlar o sangramento em até 40% dos casos. Outra vantagem consiste em auxiliar na avaliação pré-operatória
- Neoplasias de cólon: achado de sangue nas fezes (oculto ou macroscópico). A pesquisa de sangue oculto nas fezes, realizada anualmente, detecta menos de 50% dos cânceres e 10% dos adenomas.

Leitura sugerida

Bonis PAL, Bynum TE. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. www.uptodate.com, May 2009.

Jutabha R. Etiology of lower gastrointestinal bleeding in adults. www.uptodate.com, May 2009.

Jutabha R. Approach to the adult patient with lower gastrointestinal bleeding. www.uptodate.com, May 2009.

Jutabha R, Jensen D. Approach to the adult patient with upper gastrointestinal bleeding. www.uptodate.com, May 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L *et al*. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Travis A, Saltzman J. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. www.uptodate.com, May 2009.

Villa X. Approach to upper gastrointestinal bleeding in children. www.uptodate.com, 1–27, May 2009.

HEPATOMEGALIA

❑ Definição

- A hepatomegalia refere-se a um aumento do fígado com extensão vertical de > 12 cm, com base na percussão na linha medioclavicular. Os estudos realizados sugeriram que, na ultrassonografia, um diâmetro hepático médio (sagital) de > 15,5 cm indica hepatomegalia em 75% dos casos. Na cintigrafia, um comprimento de > 15 a 17 cm na linha medioclavicular indica hepatomegalia
- Pode ocorrer hepatomegalia na ausência de patologia (ou seja, variante normal) ou em consequência de rebaixamento do hemidiafragma direito, lobo de Riedel ou lesões expansivas no espaço subdiafragmático.

❑ Diagnóstico diferencial e investigação (Figura 10.6)

- As causas de hepatomegalia podem ser subdivididas em processos que envolvem:
  - Hipertrofia ou hiperplasia de células intrínsecas ao parênquima hepático normal
  - Hepatomegalia em decorrência da infiltração do fígado por células ou microrganismos que não costumam estar presentes
  - Causas vasculares, o que resulta em congestão hepática
- Causas comuns: a esteatose hepática (esteato-hepatite não alcoólica) representa uma causa comum de hepatomegalia. Nos EUA, a causa mais comum de esteatose hepática é o alcoolismo crônico. Outras causas de esteatose hepática são diabetes melito, obesidade, hiperlipidemia (síndrome metabólica), desnutrição proteica e NPT prolongada
  - Outras causas: além das causas infecciosas e relacionadas com fármacos, as causas clinicamente importantes de hepatomegalia consistem em hemocromatose, déficit de alfa$_1$-antitripsina, doença de Wilson, hepatite autoimune, LES e AR
  - A colangio-hepatite é um distúrbio raro, que se caracteriza pela obstrução dos ductos biliares intra e extra-hepáticos por cálculos biliares, o que resulta em inflamação secundária do fígado
  - A congestão da insuficiência cardíaca envolve todas as causas de elevação da pressão cardíaca direita (p. ex., *cor pulmonale*, insuficiência tricúspide, pericardite constritiva e disfunção ventricular)
  - O carcinoma hepatocelular representa, aproximadamente, 2,5% de todos os carcinomas nos EUA e cerca de 30 a 50% de todos os carcinomas em asiáticos que residem na Ásia, onde a hepatite ativa crônica pelo vírus da hepatite B é comum. Outros fatores de risco são hepatite C crônica ou doença hepática crônica de qualquer tipo
  - Os tumores benignos compreendem adenomas, hiperplasia nodular focal e hemangiomas. Os adenomas são observados mais comumente em mulheres de 30 a 40 anos de idade, localizam-se principalmente no lobo direito e podem alcançar até 10 cm em sua maior dimensão. Com frequência, existe um histórico de uso de contraceptivos orais (estrogênios). A hiperplasia nodular focal ocorre frequentemente na forma de massas sólidas localizadas do lado direito. Os hemangiomas costumam ser benignos, e, raramente, observa-se a ocorrência de hemorragia e transformação maligna

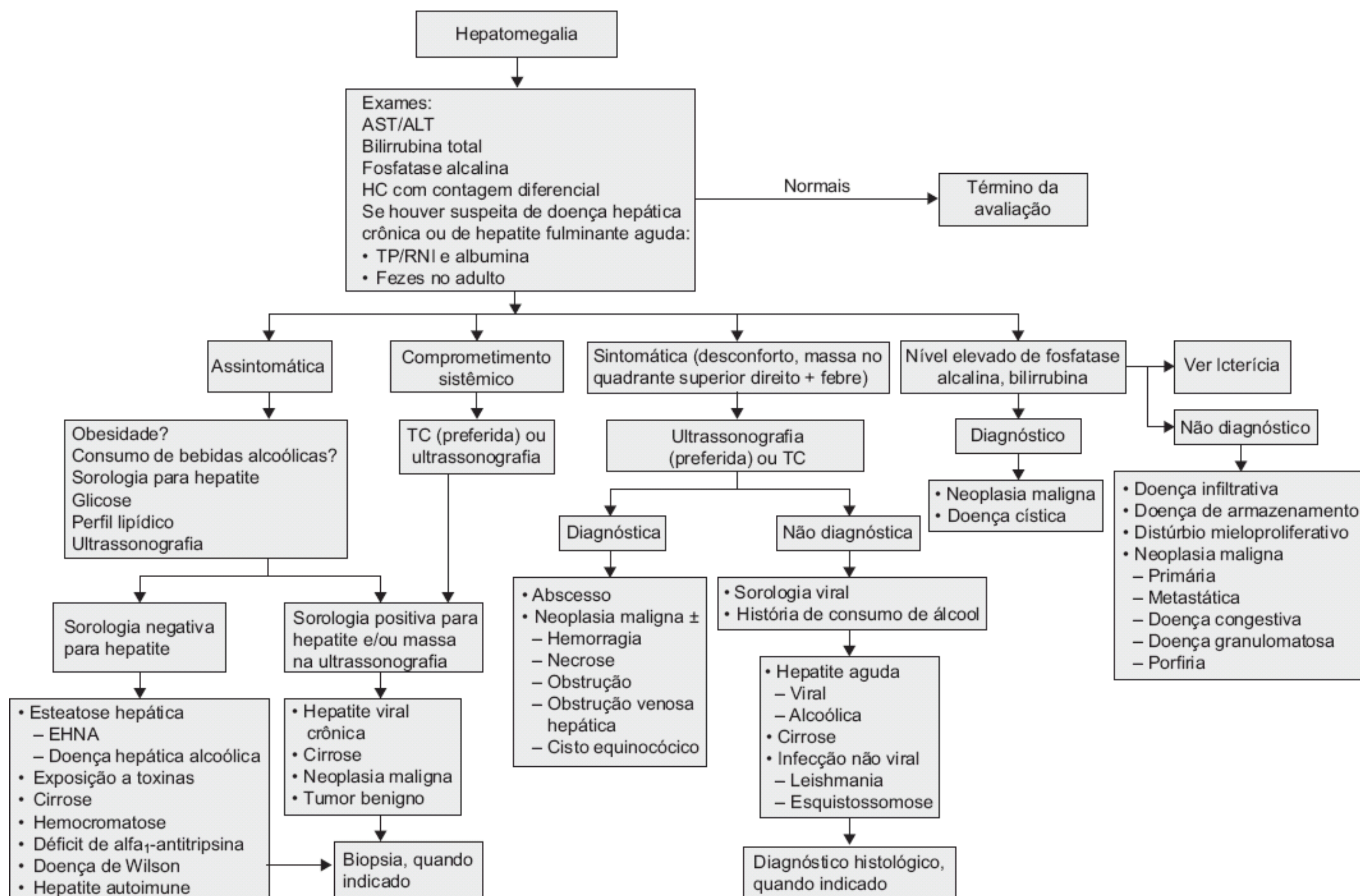


Figura 10.6 Algoritmo para a investigação de hepatomegalia, quando o comprimento vertical é de > 12 cm no exame físico ou no exame de imagem. ALT, alanina-aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; HC, hemograma completo; TC, tomografia computadorizada; GI, gastrintestinal; RNI, razão normalizada internacional; EHNA, esteato-hepatite não alcoólica; TP, tempo de protrombina.

- ▼ A síndrome de Budd-Chiari (trombose da veia hepática) manifesta-se normalmente como hepatomegalia, dor e ascite grave e refratária. Os fatores de risco consistem em estados hipercoaguláveis, policitemia vera, síndromes mieloproliferativas, hemoglobinúria paroxística noturna e uso de contraceptivos orais
- ▼ Tumores metastáticos: depois dos linfonodos, o fígado é o segundo local mais comum de metástases, provavelmente em virtude de sua alta vascularização devido ao duplo suprimento sanguíneo arterial/venoso. Com a exceção dos tumores cerebrais primários, qualquer tumor primário pode metastatizar para o fígado. Os tumores primários mais comuns derivam do trato gastrintestinal, dos pulmões, da mama e do melanoma. A apresentação habitual consiste em sintomas sistêmicos inespecíficos, como perda de peso, febre e perda de apetite
- ▼ Uma massa hepática dolorosa à palpação em um paciente com leucocitose e eosinofilia é sugestiva de abscesso hepático e, possivelmente, infecção parasitária

■ Exames radiológicos

- ▼ A ultrassonografia é considerada o principal exame de triagem para a doença hepática. Em geral, a ultrassonografia é melhor para lesões focais do que para a doença parenquimatosa.
  - As vantagens consistem em baixo custo, portabilidade e ausência de radiação ionizante. É possível detectar massas pequenas de apenas 1 cm, e as massas císticas ou abscessos podem ser diferenciados das massas sólidas. A ultrassonografia com Doppler pode avaliar a desobstrução e a direção do fluxo sanguíneo nas veias hepática e porta do fígado (sem contraste)
  - As desvantagens são imagens obscurecidas quando há gás intestinal e o paciente é obeso
- ▼ TC: em geral, a definição anatômica é mais completa do que aquela obtida com a ultrassonografia. A TC também é superior à US na demonstração de doença hepática parenquimatosa difusa (a gordura

aparece como hipodensidade, enquanto a hemocromatose ou sobrecarga de ferro secundária aparece como hiperdensidade)

- As vantagens são a obtenção de imagens mesmo quando o paciente é obeso e existe gás no intestino
  - É possível distinguir lesões pequenas, de apenas 1 cm
  - A administração de contraste IV possibilita, habitualmente, que os abscessos sejam diferenciados dos tumores
  - O exame dinâmico com contraste IV também pode revelar hemangiomas cavernosos
  - Pode-se efetuar uma biopsia das lesões expansivas com orientação ultrassonográfica ou TC
- As desvantagens são custo, radiação e possível exposição ao meio de contraste IV

▼ Ressonância magnética (RM): a sensibilidade é superior à TC para lesões expansivas

- As vantagens consistem na ausência de radiação ionizante e obtenção de diferentes planos de imagens
  - Trata-se da técnica de escolha para pesquisa de hemangiomas
  - Mostra-se útil para distinguir entre um nódulo em regeneração e um tumor no fígado cirrótico
  - A RM pode ser usada para monitorar o fígado na pesquisa de depósitos de ferro e de cobre e, com alguma modificação, possibilita a identificação de esteatose hepática e a quantificação estimada do conteúdo de gordura
  - Às vezes, detecta a síndrome de Budd-Chiari (trombose da veia hepática) sem a necessidade de meios de contraste iodados IV (é necessária a administração de gadolínio)
- As desvantagens são custo; demora na aquisição de imagens, o que resulta em mais artefatos; e limitações para pacientes com implantes de metais, devido ao uso de um grande magneto. A RM não é capaz de diferenciar um tumor primário de um tumor metastático

▼ A cintigrafia foi substituída, em grande parte, pela ultrassonografia e pela TC

- A cintigrafia com coloide de enxofre marcado com tecnécio-99m depende da captação por células fagocíticas (células de Kupffer) e ajuda a avaliar o tamanho e o formato do fígado. Qualquer doença em que as células de Kupffer sejam substituídas por tumores, cistos e abscessos produz um sinal “frio” (adenomas), enquanto na hiperplasia nodular focal o fígado é hipercaptante. A resolução para lesões expansivas é de, aproximadamente, 2 cm. A cintigrafia com anticorpos marcados radioativamente contra antígenos tumorais está sendo desenvolvida como ferramenta diagnóstica
- Cintigrafia com gálio: o gálio é preferencialmente captado por tecidos que sintetizam proteínas (tumores ou abscessos), e essas áreas aparecem como pontos quentes

▼ Exames de imagem das vias biliares

- A CPRE possibilita o tratamento (p. ex., remoção de cálculo ou colocação de *stent*), bem como o estabelecimento do diagnóstico
- A colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) possibilita a obtenção de imagens dos ductos biliares proximais, bem como, em certo grau, o tratamento desses ductos (p. ex., colocação de *stent* ou drenagem percutânea)
- Mais recentemente, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) demonstrou ter acurácia diagnóstica semelhante à da CPRE. As principais desvantagens são encontradas na sua resolução espacial, que pode não ser tão satisfatória quanto aquela obtida com a CPRE, na falta de benefício terapêutico e na capacidade diminuída de visualização da ampola.

ESTEATOSE HEPÁTICA

- Na maioria dos casos, a esteato-hepatite não alcoólica pode ter uma história de síndrome metabólica nutricional (p. ex., alcoolismo, desnutrição, inanição e perda rápida de peso).

❑ Causas

- Fármacos e substâncias (p. ex., ácido acetilsalicílico,[†] glicocorticoides,* estrogênios sintéticos,* alguns agentes antivirais,*[,†] bloqueadores dos canais de cálcio,[†] cocaína,[†] metotrexato,* ácido valproico[†])
- Metabólicas/genéticas (p. ex., esteatose hepática aguda da gravidez, disbetalipoproteinemia, doença de Weber-Christian, armazenamento de ésteres de colesterol e doença de Wolman[++])
- Outras (infecção pelo HIV, toxinas de *B. cereus* toxinas hepáticas [p. ex., solventes orgânicos, fósforo], doença de intestino delgado [inflamatória, proliferação bacteriana excessiva] e esteatose da gravidez).

❑ Achados laboratoriais

- *Histologia*: a biopsia de fígado estabelece o diagnóstico. A esteatose hepática pode constituir o único achado *post mortem* em casos de morte súbita inesperada
- *Principais exames laboratoriais*: mais comumente, os níveis séricos de AST e ALT estão aumentados em 2 a 3 vezes; em geral, ALT > AST na EHNA. Os níveis séricos de ALP estão normais ou discretamente elevados em < 50% dos pacientes. Outras provas de função hepática estão habitualmente normais. Ocorre aumento dos níveis séricos de ferritina (≤ 5×) e da saturação da transferrina em, aproximadamente, 60% dos casos
- *Sorologia*: os testes para hepatite viral são negativos.

Considerações

- Os achados laboratoriais devem-se a condições subjacentes (mais comumente alcoolismo; a esteatose hepática não alcoólica [EHNA] está comumente associada ao DM do tipo 2 [≤ 75%], à obesidade [69 a 100%], à hiperlipidemia [20 a 81%]; e à hipertensão arterial, à desnutrição e às substâncias químicas tóxicas). A EHNA é diferenciada com base no histórico insignificante de etilismo e dosagens aleatórias negativas dos níveis sanguíneos de álcool. Ocorre cirrose em ≤ 50% dos pacientes alcoólicos e ≤ 17% dos casos sem alcoolismo.

ESTEATOSE HEPÁTICA DA GRAVIDEZ, AGUDA

- A incidência é de ≤ 1 por 15.000 partos; ocorre habitualmente com > 35 semanas de gestação
- Trata-se de uma emergência clínica, devido às altas taxas de mortalidade materna e fetal, que melhoram acentuadamente com a interrupção da gravidez
- Frequentemente associada a pré-eclâmpsia (ver Capítulo 5, Distúrbios Ginecológicos e Obstétricos).

❑ Achados laboratoriais

- *Histologia*: a biopsia do fígado confirma o diagnóstico
- *Principais exames laboratoriais*: a elevação dos níveis de AST e ALT para cerca de 300 U (raramente > 500 U) é usada para rastreamento inicial dos casos suspeitos; a razão não é útil no diagnóstico diferencial. O nível sérico de bilirrubina pode estar normal no início, porém irá aumentar, a não ser que a gravidez seja interrompida. Os níveis séricos de ácido úrico estão desproporcionalmente elevados com relação à ureia e à creatinina, as quais também podem estar aumentadas. Com frequência, o nível de glicemia está diminuído, às vezes de modo acentuado. Os níveis sanguíneos de amônia costumam estar aumentados. Em geral, as provas de função hepática neonatal estão normais, mas pode ocorrer hipoglicemia
- *Hematologia:* leucocitose em mais de 80% dos casos (frequentemente > 15.000/µl). Evidências de coagulação intravascular disseminada em mais de 75% dos pacientes.

CARCINOMA HEPATOCELULAR (HEPATOMA)

❑ Achados laboratoriais

- *Principais exames laboratoriais*: o nível sérico de alfafetoproteína (AFP) pode estar aumentado por um período de até 18 meses antes do aparecimento dos sinais/sintomas; trata-se de um indicador sensível de recidiva em pacientes tratados, porém a obtenção de um nível pós-operatório normal não garante a ausência de metástases. O achado de níveis superiores a 500 ng/dl em adultos é muito sugestivo de hepatoma. Níveis superiores a 100 vezes o limite superior da normalidade (LSN) apresentam S/E de 60%/100%. Em 30% ou menos dos casos de hepatoma, os níveis de AFP são inferiores a 4 vezes o LSN; esses aumentos são comuns na hepatite crônica por HBV e HCV. Níveis séricos de GGT, banda específica do hepatoma (HSB I', II, II') por eletroforese, atividade superior a 5,5 U/l com S/E = 85%/97% e acurácia = 92%. Não existe correlação com a AFP nem com o tamanho do tumor
- *Hematologia*: às vezes, a VHS e a contagem de leucócitos estão aumentadas. A anemia é comum; em determinadas ocasiões, ocorre policitemia. Há hemocromatose (≤ 20% dos pacientes morrem de hepatoma)
- *Sorologia*: presença frequente de marcadores de hepatite viral
- *Marcadores tumorais*: o nível sérico de antígeno carcinoembrionário costuma estar normal. O antígeno carcinoembrionário na bile está aumentado em pacientes com colangiocarcinoma e cálculos intra-hepáticos, mas não naqueles com estenose benigna, cistos do colédoco e colangite esclerosante. Aumenta com a evolução da doença e declina com a ressecção do tumor

Considerações

- Súbito agravamento progressivo dos achados laboratoriais da doença subjacente (p. ex., níveis séricos elevados de ALP, LDH, AST, bilirrubina)
- Ausência relativa de hepatoma associada à cirrose da doença de Wilson
- Podem ocorrer achados laboratoriais em consequência da obstrução das veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) ou da veia porta ou veia cava inferior.

Leitura sugerida

Friedman LS. Congestive hepatopathy. www.uptodate.com, May 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L *et al*. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Yao DF, Yao DB, Wu XH *et al*. Diagnosis of hepatocellular carcinoma by quantitative detection of hepatoma-specific bands of serum g-glutamyltransferase. *Am J Clin Pathol*. 1998; 110:743.



ICTERÍCIA (VER HEPATOMEGALIA)

Considerações gerais

- A icterícia refere-se a coloração amarelada do tegumento, das escleras e dos tecidos mais profundos, associada a condições caracterizadas pela excreção aumentada de pigmentos biliares, cujos níveis estão aumentados no plasma
- Fisiologia
  - A bilirrubina sérica acumula-se quando sua produção a partir do heme excede seu metabolismo e sua excreção
  - Ocorre desequilíbrio entre a produção e a depuração da bilirrubina sérica, em consequência da liberação excessiva de bilirrubina na corrente sanguínea, ou devido a processos fisiológicos que comprometem a captação hepática, o metabolismo e a excreção desse metabólito
  - A icterícia torna-se clinicamente detectável quando o nível sérico de bilirrubina ultrapassa 2,0 a 2,5 mg/dl. Como a elastina apresenta alta afinidade pela bilirrubina, e o tecido da esclera é rico em elastina, a icterícia da esclera normalmente constitui um sinal mais sensível do que a icterícia generalizada
- Metabolismo da bilirrubina
  - Bilirrubina não conjugada: mais de 90% da bilirrubina sérica nos indivíduos normais encontram-se na forma não conjugada, circulando como complexo ligado à albumina. Essa forma não é filtrada pelos rins

- ▼ Bilirrubina conjugada: o restante da bilirrubina encontra-se na forma conjugada (principalmente como glicuronídio), tornando-a hidrossolúvel e, portanto, capaz de ser filtrada e excretada pelos rins
- ▼ Fase hepática: o metabolismo hepático apresenta três fases: captação, conjugação e excreção
  - Fase de captação: a bilirrubina não conjugada liga-se à albumina e é apresentada ao hepatócito, no qual o complexo se dissocia, e a bilirrubina penetra na célula por difusão ou transporte através da membrana
  - Fase de conjugação: em seguida, a bilirrubina é conjugada em um processo de duas etapas. Essa fase, que ocorre no retículo endoplasmático, é catalisada pela glicuronil transferase. Ocorre produção de glicuronídio de bilirrubina
  - Fase de excreção: por meio de um processo dependente de energia, que ocorre nos canalículos biliares, a bilirrubina conjugada é excretada na bile. É importante lembrar que essa fase constitui a etapa limitadora de velocidade. Quando há comprometimento dessa fase, se por obstrução ou em consequência de defeitos de excreção, acredita-se que a bilirrubina conjugada sofra refluxo por meio dos sinusoides hepáticos para a corrente sanguínea
- ▼ Fase intestinal: uma vez excretada na bile, a bilirrubina conjugada é transportada no duodeno. Não é reabsorvida pela mucosa intestinal. No intestino, é excretada de modo inalterado nas fezes ou metabolizada pelas bactérias intestinais a urobilinogênio. Em seguida, o urobilinogênio é reabsorvido e uma pequena porção, metabolizada no fígado. Enquanto isso, o restante não passa pelo fígado e é excretado pelos rins.

❑ Diagnóstico diferencial da icterícia (Tabela 10.6)

- ■ Obstrução biliar extra-hepática
  - ▼ A anamnese, o exame físico e a avaliação laboratorial inicial têm sensibilidade de 90 a 95%. Entretanto, a especificidade é de apenas 76%. Quando se consideram as imagens radiológicas, a especificidade aumenta para 98%
  - ▼ Aproximadamente 40% dos pacientes com esse diagnóstico apresentam icterícia
  - ▼ No contexto de obstrução completa, são evacuadas fezes acólicas, e não se detecta nenhum urobilinogênio na urina (ver Câncer de cabeça do pâncreas, abdome agudo)
  - ▼ Nos pacientes com obstrução biliar extra-hepática, deve-se esperar uma elevação da ALP para níveis de 2 a 3 vezes o normal. A obtenção de níveis normais seria incomum. Em geral, os níveis séricos de transaminases são de < 300 U/l

Tabela 10.6 Diagnóstico diferencial da icterícia.

Hiperbilirrubinemia conjugada
■ Icterícia hepatocelular
▼ Vírus da hepatite
▼ Toxinas ou substâncias (álcool)
▼ Cirrose
▼ Isquemia
■ Obstrução biliar extra-hepática
▼ Coledolitíase
▼ Colangite ascendente
▼ Pancreatite – ver dor abdominal
▼ Colangite esclerosante

- ▼ Colangiopatia pelo HIV
- ▼ Estenose ou cisto biliar
- ▼ Neoplasia maligna
  - Pâncreas – ver dor abdominal
  - Carcinoma da ampola
  - Colangiocarcinoma
  - Metastática
- ■ Colestase intra-hepática
  - ▼ Abscesso
  - ▼ Tumor
  - ▼ Cirrose biliar primária
  - ▼ Icterícia colestática da gravidez
  - ▼ Síndrome de Dubin-Johnson
  - ▼ Síndrome de Rotor
  - ▼ Colestase intra-hepática recorrente benigna
  - ▼ Sepse
  - ▼ Doença infiltrativa
    - Sarcoide
    - Amiloide

Bilirrubinemia não conjugada

- ■ Hemólise
- ■ Síndrome de Gilbert
- ■ Eritropoese não efetiva
- ■ Reabsorção de hematoma

- ■ Colestase intra-hepática: devem-se considerar as etiologias intra-hepáticas no diagnóstico diferencial, visto que podem ser observados níveis elevados em pacientes com cirrose biliar primária e hepatite granulomatosa
  - ▼ Esse grupo de distúrbios é definido pela ausência de evidências de obstrução mecânica e não pode ser explicado baseando-se apenas na lesão hepatocelular. Entre esses distúrbios, destacam-se aqueles caracterizados por alteração da função enzimática (intrínseca/adquirida), distúrbios infiltrativos e fármacos
  - ▼ O diagnóstico de colestase intra-hepático estabelecido pela avaliação clínica e confirmado pelos achados negativos da ultrassonografia ou da TC oferece uma especificidade de 95%. Se não houver forte suspeita de obstrução extra-hepática, não se indica nenhuma investigação adicional da árvore biliar extra-hepática.

HIPERBILIRRUBINEMIA

HIPERBILIRRUBINEMIA NÃO CONJUGADA

❑ Causas

- Destruição aumentada dos eritrócitos
  - Isoimunização (p. ex., incompatibilidade Rh, ABO, outros grupos sanguíneos)
  - Defeitos bioquímicos dos eritrócitos (p. ex., déficit de G6 PD, déficit de piruvato, déficit de hexoquinase, porfiria eritropoética congênita e alfa e gamatalassemias)
  - Defeitos estruturais dos eritrócitos (p. ex., esferocitose hereditária, eliptocitose hereditária, picnocitose infantil e xerocitose hereditária)
  - Hemólise fisiológica do recém-nascido
    - Infecção (por vírus, bactérias e protozoários)
    - Causas congênitas
    - Sangramento extravascular (p. ex., hematoma subdural, equimoses e hemangiomas)
    - Eritrocitose (p. ex., transfusão materno-fetal ou entre gêmeos e clampeamento tardio do cordão umbilical).

❑ Avaliação laboratorial recomendada

Esses exames têm benefício comprovado na determinação das etiologias no paciente que apresenta icterícia. Com essa abordagem, o médico pode estabelecer de maneira confiável as probabilidades das principais categorias que são responsáveis, com mais frequência, pela icterícia.

- A primeira etapa consiste em determinar a bilirrubina total e suas frações. Isso possibilita ao médico definir se o problema resulta de produção excessiva ou de redução da conjugação (indireta/não conjugada predominante) *versus* excreção diminuída (direta/conjugada predominante)
- As elevações da ALP desproporcionais às transaminases hepáticas indicam colestase extra ou intra-hepática
- As elevações das transaminases hepáticas desproporcionais ao nível de fosfatase alcalina favorecem etiologias hepatocelulares
- O hemograma completo pode ser extremamente útil. Os aspectos mais importantes são a interpretação das seguintes condições:
  - Anemia (hemólise, sangramento) (ver Capítulo 6, Distúrbios Hematológicos)
  - Volume corpuscular médio (microcitose sugere déficit de ferro; a macrocitose com células redondas indica doença hepática crônica ou eritropoese não efetiva; neoplasia maligna gastrintestinal)
  - Trombocitopenia (sequestro na hipertensão porta, sepse, doença autoimune, supressão da medula óssea [álcool etílico])
  - Reticulocitose (hemólise) (ver Capítulo 6, Distúrbios Hematológicos)
- O exame de urina fornece informações sobre a bilirrubinúria e o urobilinogênio. Na realidade, os dados obtidos do exame de urina contribuem pouco para o processo de tomada de decisão
  - O achado de urobilinogênio elimina a possibilidade de obstrução completa das vias biliares. Ou seja, a bile penetra no intestino, onde sofre metabolismo êntero-hepático
  - Por outro lado, bilirrubinúria sugere a ocorrência de conjugação
- O coagulograma é útil em duas áreas
  - Se for considerada uma intervenção invasiva, os testes de coagulação podem ser realizados para avaliar o risco de sangramento
  - Se o tempo de protrombina (TP) estiver prolongado, e outras causas de coagulopatia forem improváveis, existe uma possibilidade cada vez maior de doença hepática crônica ou etiologias hepatocelulares
- Deve-se determinar o nível sérico de amilase nos casos em que há suspeita de obstrução extra-hepática com base na anamnese e no exame físico.

- **Diagnóstico por imagem**
  - Estima-se que 25 a 40% dos casos de obstrução do ducto colédoco não sejam detectados por ultrassonografia e TC. Entretanto, quando há suspeita de colestase intra-hepática ou etiologias hepatocelulares, essas estratégias não invasivas são aceitáveis
  - *Ultrassonografia*: trata-se do exame de imagem menos invasivo e mais barato disponível para avaliar a icterícia obstrutiva. A ultrassonografia confirma o diagnóstico de icterícia obstrutiva ao detectar a dilatação dos ductos biliares
    - A sensibilidade é de 55 a 93%, e a especificidade, de 73 a 96%
    - Geralmente, os resultados falso-negativos são obtidos devido a dois fatores:
      - Incapacidade de visualizar a árvore biliar (frequentemente em consequência dos gases intestinais interpostos)
      - Ausência de dilatação biliar na obstrução
    - Pode ser preferível, tendo em vista seu menor custo e exposição à radiação
  - A TC é discretamente mais sensível (74 a 96%) e mais específica (90 a 94%) do que a ultrassonografia na detecção de obstrução biliar
    - É mais provavel que a TC mostre o local e a causa da obstrução, em comparação com a ultrassonografia
    - A TC também fornece informações quando o estadiamento de uma neoplasia suspeita tem importância clínica (ver Câncer da cabeça do pâncreas)
    - Em pacientes com suspeita de lesões expansivas (ou seja, neoplasia maligna, abscesso) ou nos quais as limitações técnicas dificultam a interpretação da ultrassonografia, prefere-se a TC
  - *Colangiografia trans-hepática percutânea (CTP)*: a taxa de sucesso técnico desse procedimento é de cerca de 90 a 99%. Seu uso é limitado por uma taxa de complicação significativa de 3 a 5%, de modo que foi suplantada, em grande parte, pela colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). A CPRE exibe uma menor taxa de complicações em comparação com a CTP e fornece mais opções terapêuticas (extração de cálculos, colocação de *stent*)
    - Esse exame pode ser razoavelmente usado em pacientes com alta probabilidade de obstrução extra-hepática (p. ex., pacientes recentemente submetidos a cirurgia biliar, sinais/sintomas de colangite, vesícula biliar palpável, dor ou febre, pancreatite)
    - Quando a paliação é a intenção primária, a CPRE constitui um procedimento inicial apropriado
  - A *colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM)* é uma técnica radiológica que produz imagens da árvore pancreaticobiliar que se assemelham àquelas obtidas por métodos invasivos. Parece ter acurácia diagnóstica semelhante a da CPRE
    - Indica-se a CPRM aos pacientes com alergias a meios de contraste iodado e àqueles que apresentam alteração da anatomia (ou seja, em consequência de procedimentos cirúrgicos ou anormalidades congênitas)
    - A CPRE tem vantagens sobre a CPRM, como a capacidade de efetuar intervenções terapêuticas, realizar manometria ou ultrassonografia endoscópica, visualizar diretamente a ampola e efetuar biopsias das lesões.

DOENÇAS ASSOCIADAS A ICTERÍCIA

HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA/ICTERÍCIA HEPATOCELULAR

CIRROSE HEPÁTICA

- **Achados laboratoriais**
  - *Bilirrubina*: os níveis séricos estão frequentemente elevados e podem permanecer por vários anos. As

flutuações podem refletir o estado hepático devido a agressões do fígado (p. ex., excessos alcoólicos). A maior parte da bilirrubina é do tipo não conjugado, a não ser que a cirrose seja do tipo colangiolítico. São observados níveis mais elevados e mais estáveis na cirrose pós-necrótica; ocorrem níveis mais baixos e mais flutuantes na cirrose de Laënnec. A icterícia terminal pode ser constante e intensa. A bilirrubina na urina está aumentada; o urobilinogênio está normal ou aumentado

- *AST*: os níveis séricos estão aumentados (< 300 U) em 65 a 75% dos pacientes. Os níveis séricos de ALT estão elevados (< 200 U) em 50% dos pacientes. Os níveis das transaminases variam bastante e indicam a atividade ou a evolução do processo (*i. e.*, necrose das células parenquimatosas hepáticas)
- *ALP*: ocorre aumento dos níveis séricos em 40 a 50% dos pacientes
- *Proteínas totais*: habitualmente, normais ou diminuídas. Os níveis séricos de albumina acompanham paralelamente o estado funcional das células parenquimatosas e podem ser úteis no acompanhamento da evolução da doença hepática; entretanto, podem ser normais mesmo quando existe lesão considerável dos hepatócitos. A diminuição dos níveis séricos de albumina pode indicar o desenvolvimento de ascite ou hemorragia. Os níveis séricos de globulinas costumam estar aumentados, o que indica a inflamação e acompanha paralelamente sua gravidade. O aumento nos níveis séricos de globulina (habitualmente gama) pode causar aumento das proteínas totais, sobretudo na hepatite viral crônica e na cirrose pós-hepatite
- *Colesterol total*: níveis normais ou diminuídos. Diminuição progressiva dos níveis de colesterol, HDL, LDL, com gravidade crescente. A diminuição é mais pronunciada do que na hepatite crônica ativa. As LDL podem ser úteis para o prognóstico e na seleção de pacientes para transplante. A diminuição dos ésteres indica a ocorrência de lesão mais grave das células parenquimatosas
- *Outros exames laboratoriais importantes*: os níveis sanguíneos de ureia estão frequentemente diminuídos na cirrose (< 10 mg/dl), enquanto estão elevados na hemorragia digestiva. Os níveis séricos de ácido úrico estão frequentemente aumentados. Os eletrólitos e o equilíbrio acidobásico frequentemente estão anormais e indicam combinações de várias circunstâncias em determinado momento, como desnutrição, desidratação, hemorragia, acidose metabólica e alcalose respiratória. Na cirrose com ascite, os rins retêm muito sódio e água, causando hiponatremia dilucional. Há elevação dos níveis sanguíneos de amônia no coma hepático e na cirrose, assim como nos indivíduos com *shunt* portocava
- *Hematologia*: a contagem de leucócitos costuma estar normal na cirrose ativa; aumentada (< 50.000/μl) na necrose maciça, na hemorragia etc.; e diminuída no hiperesplenismo. A anemia indica aumento do volume plasmático e certo grau de destruição aumentada dos eritrócitos. Se a anemia for mais significativa, deve-se descartar a possibilidade de hemorragia digestiva, déficit de ácido fólico e hemólise excessiva.

Achados no LCS: o LCS apresenta-se normal, à exceção de níveis aumentados de glutamina, que indicam os níveis cerebrais de amônia (devido à conversão da amônia). Os níveis de glutamina superiores a 35 mg/dl estão sempre associados a encefalopatia hepática (normal = 20 mg/dl); correlacionam-se com a profundidade do coma e mostram-se mais sensível do que a amônia arterial.

Considerações

- Ver Tabelas 10.7 e 10.8
- Achados laboratoriais decorrentes de complicações ou sequelas, frequentemente em combinação
- Anormalidades nos mecanismos da coagulação (ver Capítulo 6, Distúrbios Hematológicos), como prolongamento do TP (que não responde à vitamina K por via parenteral tão frequentemente quanto em pacientes com icterícia obstrutiva). Há prolongamento do tempo de sangramento em 40% dos casos, devido à diminuição da contagem de plaquetas e/ou do fibrinogênio

Tabela 10.7 Causas de doença hepática com condições associadas.

Achados laboratoriais devido/associados a doenças ou condições	Frequência nos EUA
Alcoolismo	60 a 70%
Doença biliar (p. ex., cirrose biliar primária e colangite esclerosante)	5 a 10%

Criptogênica	10 a 15%
Hepatite viral crônica (HBV, com ou sem HDV; HCV)	10%
Hemocromatose	5%
Doença de Wilson	Rara
Déficit de alfa1-antitripsina	Rara
Hepatite crônica ativa autoimune	
Fibrose cística	
Doenças de armazenamento do glicogênio	
Galactosemia	
Porfiria	
Intolerância à frutose	
Tirosinose	
Infecções (p. ex., sífilis congênita e esquistossomose)	
Doença de Gaucher	
Colite ulcerativa	
Doença de Rendu-Osler-Weber	
Obstrução do fluxo venoso (p. ex., síndrome de Budd-Chiari, doença venoclusiva e insuficiência cardíaca congênita)	

Tabela 10.8 Comparação dos diferentes mecanismos da icterícia.

	Colestase	**Hepatocelular**	**Infiltração**
Exemplo de doença	**Cálculo no ducto colédoco**	**Hepatite viral aguda**	**Tumor metastático, granulomas, amiloide**
	Fármacos		
Bilirrubina sérica	6 a 20 mg/dl*	4 a 8 mg/dl	Habitualmente < 4 mg/dl, frequentemente normal
AST, ALT (U/ml)	Pode haver discreto aumento (< 200)	Aumento acentuado, frequentemente 500 a 1.000	Pode haver discreto aumento (< 100)
Nível sérico de ALP	3 a 5 vezes o normal	1 a 2 vezes o normal	2 a 4 vezes o normal
Tempo de protrombina	Aumento nos casos crônicos	Aumento na doença grave	Normal
Resposta à administração parenteral de vitamina K	Sim	Não	

*Os níveis séricos de bilirrubina superiores a 10 mg/dl raramente são observados nos pacientes com cálculo no colédoco e costumam indicar carcinoma.
Há níveis séricos aumentados de ALP mas inferiores a 3 vezes o normal em 15% dos pacientes com obstrução biliar extra-hepática, sobretudo se a obstrução for incompleta ou causada por condições benignas. Em determinadas ocasiões, os níveis de AST e de LDH estão acentuadamente elevados na obstrução biliar ou no câncer hepático.

- Encefalopatia hepática (anormalidades neurológicas e mentais em alguns pacientes com insuficiência hepática ou *shunt* portossistêmico). O diagnóstico é clínico; os achados laboratoriais característicos são

confirmatórios, mas não específicos

- Ver Tabela 10.9
- Os marcadores que podem indicar evolução para a cirrose são diminuição da albumina; aumento das globulinas; razão AST/ALT > 1; aumento da bilirrubina, principalmente não conjugada; prolongamento do TP; e contagem diminuída de plaquetas.

Tabela 10.9 Comparação dos três tipos principais de doenças hepáticas causadas por fármacos.

	Predominantemente colestática	Predominantemente hepatocelular	Padrão bioquímico misto
Exemplo de fármacos	Esteroides anabolizantes,* estrogênios*	Cinchofeno+ Hidrazida do ácido isonicotínico	Fenilbutazona Fenitoína
	Arsenicais orgânicos, fármacos antitireoidianos (p. ex., metimazol), clorpromazina, PAS, eritromicina, derivados da sulfonilureia (como sulfonamidas, tranquilizantes fenotiazínicos, diuréticos orais, fármacos antidiabéticos)	Inibidores da monoamina oxidase (sobretudo iproniazida)	PAS e outros agentes antituberculose
Bilirrubina sérica	Pode ser de ≥ 30 mg/dℓ		
AST, ALT, LD (U/mℓ)	Aumento discreto a moderado	Aumento mais acentuado	
Níveis séricos de ALP, LAP	Aumento mais acentuado; podem permanecer elevados durante anos após o desaparecimento da icterícia	Aumento menos acentuado	

+N.R.T.: O cinchofeno não é mais usado em seres humanos devido à elevada hepatotoxicidade.

*Os níveis de ALP, AST e ALT não estão aumentados tão acentuadamente em comparação com outros fármacos.

DOENÇAS INFECCIOSAS | HEPATITES VIRAIS

❑ Definição

Cinco vírus da hepatite são responsáveis pela maioria das infecções virais clinicamente importantes do fígado: HAV, HBV, HCV, HDV e HEV. Todos são vírus de RNA, exceto o HBV, que é um vírus de DNA. Todos esses vírus podem causar hepatite aguda; apenas o HBV, o HCV e o HDV são capazes de provocar infecções crônicas em pacientes imunologicamente normais. A coinfecção por dois vírus da hepatite ou a infecção por vírus da hepatite em pacientes com doença hepática preexistente frequentemente estão associadas a maior gravidade da doença (Tabela 10.10). Outros vírus ou agentes infecciosos podem causar infecção hepática associada a infecções sistêmicas ou localizadas. Os agentes são herpesvírus – como HSV, CMV e EBV – rubéola, *M. tuberculosis,* amebas e *Leishmania*. Ver as discussões desses agentes no Capítulo 13, Doenças Infecciosas. Diversas hepatotoxinas, doenças autoimunes e outras doenças também podem causar hepatite, que se assemelha clinicamente às doenças provocadas pelos vírus da hepatite.

Pode-se suspeitar de hepatite viral em pacientes com sinais/sintomas inespecíficos (ver Fase prodrômica) ou sintomas específicos, como icterícia e dor no quadrante superior direito do abdome (ver Fase aguda). A hepatite viral também pode ser considerada em pacientes assintomáticos, nos quais os exames de rastreamento levam à detecção de anormalidade da função hepática, como hiperbilirrubinemia ou níveis elevados de AST ou ALT. Para esses pacientes, recomenda-se uma avaliação com painel para hepatite aguda; os agentes virais diferentes não podem ser diferenciados de modo confiável com base nos sinais e sintomas clínicos. O painel para hepatite aguda contempla o anticorpo IgM contra o vírus da hepatite A, o anticorpo IgM contra o cerne do vírus da hepatite B, o

antígeno de superfície da hepatite B e o anticorpo contra o vírus da hepatite C. Outros exames, conforme descritos abaixo, são recomendados com base nos resultados obtidos dos testes no painel da hepatite aguda.

❑ Achados laboratoriais

- Os resultados do painel para hepatite aguda e de outros testes específicos para vírus são discutidos com os agentes, mais adiante
- Como os sinais e sintomas de infecção por outros agentes infecciosos e por hepatotoxinas podem ser indistinguíveis daqueles causados pelo vírus da hepatite, recomendam-se testes específicos para descartar outras causas de lesão hepática, com base em história clínica, epidemiologia, exames laboratoriais e outras informações relevantes
- Além da pesquisa de marcadores virais específicos de infecção, as funções hematológica, da coagulação e hepática do paciente devem ser avaliadas durante a evolução da doença
- Os primeiros sinais laboratoriais de hepatite viral aguda são elevações dos níveis de ALT e AST, que tipicamente precedem a elevação dos níveis de bilirrubina. Na doença aguda, o grau de aumento da ALT tipicamente excede a elevação da AST. É comum a obtenção de níveis máximos de aminotransferase de > 1.000 U/l. A elevação do nível de aminotransferase não fornece uma previsão confiável da gravidade ou do prognóstico da doença. O nível de bilirrubina total pode aumentar para 5 a 20 mg/dl em seu pico. A ALP está normal ou discretamente elevada na maioria dos casos
- O hemograma completo pode revelar neutropenia discreta com linfocitose relativa, frequentemente com linfócitos atípicos. Os níveis séricos de globulinas estão normais ou discretamente elevados. Na doença hepática grave, a síntese de albumina e de fatores da coagulação pode estar alterada, o que resulta em prolongamento do TP.

❑ Manifestações da doença

As hepatites virais exibem manifestações clínicas variadas, porém os pacientes com hepatite viral aguda são, em sua maioria, assintomáticos ou apresentam sintomas constitucionais mínimos. Por outro lado, qualquer um dos vírus da hepatite pode causar doença fulminante, com extensa lesão hepática e insuficiência hepática. Não é possível distinguir os diferentes tipos de hepatite viral com base nas manifestações clínicas ou na bioquímica de rotina; para isso, são necessários testes sorológicos específicos. As infecções pelos vírus da hepatite apresentam as fases clínicas a seguir.

❑ Fase prodrômica

- Depois de um período de incubação variável, específico do vírus, os pacientes podem desenvolver sintomas inespecíficos, como febre baixa, cefaleia, fadiga, mal-estar e artralgias. A anorexia, as náuseas e os vômitos são comuns e, com frequência, podem estar associados a dor abdominal (epigástrica ou no quadrante superior direito)
- Tipicamente, os sintomas prodrômicos têm 1 a 2 semanas de duração antes do aparecimento dos sinais e sintomas de doença hepática aguda. O início da icterícia pode ser precedido de eliminação de urina escura. Fezes acólicas podem ser observadas nas infecções por HAV e HEV
    - Durante o pródromo:
        - Os marcadores sorológicos específicos aparecem no soro (ver Figura 10.7)
        - A VHS está normal
        - Ocorre leucopenia (linfopenia e neutropenia) com o início da febre, seguida por linfocitose e monocitose relativas. Podem ser observados plasmócitos e linfócitos atípicos (< 10%)

Tabela 10.10 Comparação dos diferentes tipos de hepatite viral.

	A	B	C	D	E
Genoma	RNAfs	DNAfd	RNAfs	RNAfs	RNAfs

Classificação	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Não classificado	Caliciviridae?
Novos casos nos EUA, 2007 (www.cdc.gov)	25.000	43.000	17.000	Incomum. Sempre associada ao HBV; 4% dos casos agudos por HBV apresentam coinfecção pelo HDV	Rara; ocorre em viajantes para áreas endêmicas
Período de incubação (dias)	15 a 60	45 a 160	14 a 180	42 a 180	15 a 64
Transmissão					
Entérica	Sim	Não	Não	Não	Sim
Sexual	Não	Sim	Possível	Possível	Não
Perinatal	Não	Sim	Possível	Possível	Não
Parenteral	Rara	Sim	Sim	Sim	Não
Incidência pós-transfusão (%)	Nenhuma	Um caso por 137.000 unidades transfundidas	1 caso por 2 milhões de unidades transfundidas	Praticamente eliminada por triagem do HBV	Nenhuma
Viremia	Transitória	Prolongada	Prolongada	Prolongada	Transitória
Excreção fecal do vírus	+	–	–	–	+
Início	Abrupto	Insidioso	Insidioso	Abrupto	Abrupto
Evolução	Leve, frequentemente subclínica, autolimitada	Infecção aguda* e crônica	Infecção aguda tipicamente discreta; incidência elevada de infecção crônica	Aumenta a gravidade da infecção subjacente pelo HBV	Habitualmente discreta, autolimitada†
Assintomática	Maioria das crianças	Maioria das crianças; 50% dos adultos	< 75%	Rara	Frequentemente
Icterícia	Crianças: 10%				
Adultos: 70 a 80%	15 a 40%‡	10 a 25%	Varia	25 a 50%	
Hepatite crônica após infecção aguda (%)	0%	1 a 10% (90% dos recém-nascidos)	70 a 85%	Comum; alta na superinfecção	0%
Associação de carcinoma hepatocelular	Não	Sim	Sim	Sim	Improvável
Insuficiência hepática aguda	1 a 2%	0,1 a 1%	Muito rara	5%	1 a 2%; 20% durante a gravidez

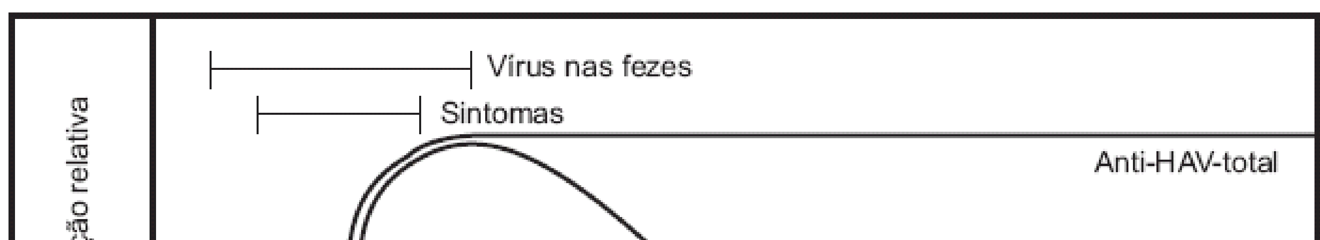
*≤ 20% apresentam pródromos semelhantes à doença do soro.

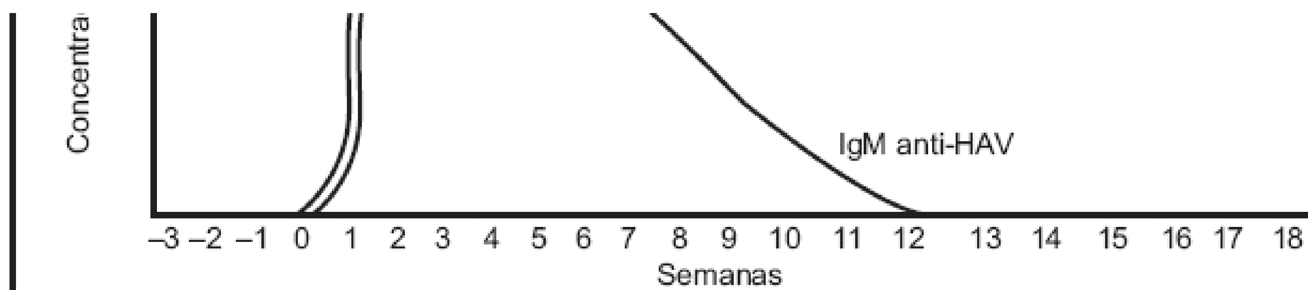
†Assemelha-se à hepatite A. Casos fatais, 1 a 2%, exceto ≤ 20% durante a gravidez; a infecção e as anormalidades bioquímicas costumam ser mais leves do que na infecção por HBV ou HAV.

‡É mais provável que o paciente anictérico evolua para hepatite crônica. Um por cento dos casos ictéricos torna-se fulminante (< 8 semanas), e 90% dos pacientes falecem em 2 a 4 semanas; associada a encefalopatia; distúrbios renais e eletrólitos e desequilíbrio acidobásico; hipoglicemia; e alterações da coagulação.

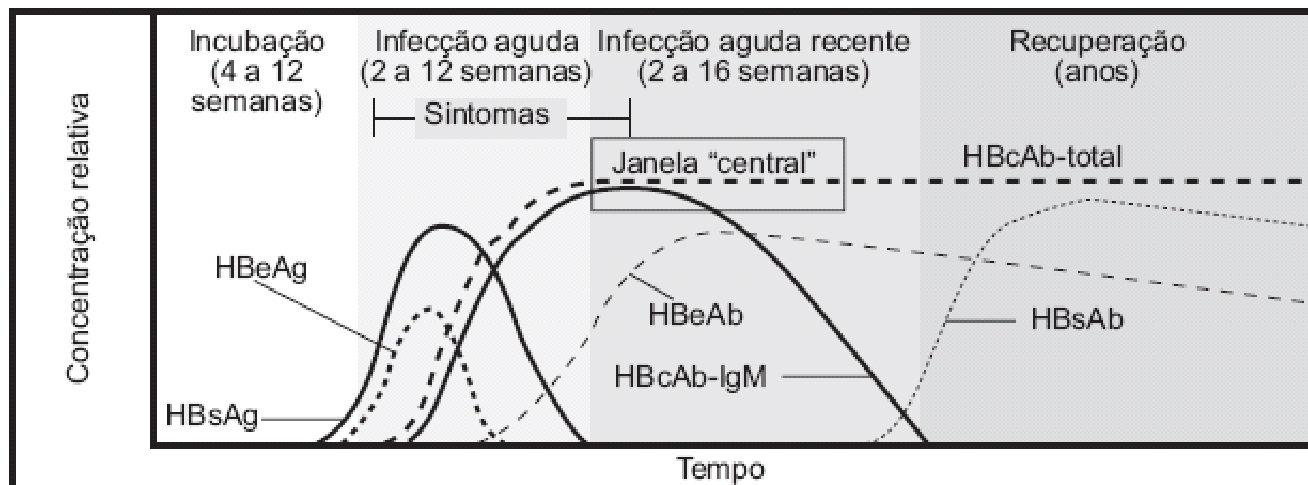
- O urobilinogênio urinário e o nível sérico de bilirrubina total aumentam imediatamente antes da ocorrência de icterícia clínica
- Os níveis séricos de AST e de ALT aumentam durante a fase prodrômica e exibem picos muito altos (> 500 U) durante a fase aguda.

- **Fase de hepatite aguda**
  - Os sinais e os sintomas da fase prodrômica costumam regredir com o início da icterícia e a fase aguda da hepatite
  - A hepatite aguda pode ser ictérica ou anictérica. Os casos de infecção aguda por HCV e infecções por HAV e HBV em crianças são, em sua maioria, anictéricos
    - Assintomática: muitos pacientes infectados por vírus da hepatite podem permanecer clinicamente assintomáticos ou só apresentam sintomas discretos ou transitórios. Pode-se suspeitar do diagnóstico de hepatite viral pelo achado de anormalidades nas PFH ou outros testes obtidos por outros motivos
    - Sintomática, ictérica:
      - Os pacientes desenvolvem icterícia; o exame da esclera pode fornecer a maneira mais sensível de detecção. As PFH e outros exames laboratoriais demonstram lesão das células hepáticas, bem como a extensão do comprometimento da função hepática. Os níveis de bilirrubina conjugada e não conjugada tipicamente são comparáveis. Na hepatite aguda, observa-se, em geral, uma acentuada elevação das aminotransferases, com ALT>AST; o grau de elevação não se correlaciona com a extensão da lesão hepatocelular. A LDH pode exibir uma elevação discreta. Os níveis séricos de AST e ALT caem rapidamente dentro de vários dias após o aparecimento da icterícia e normalizam-se em 2 a 5 semanas depois, com a resolução da infecção
      - Outras provas de função hepática podem estar anormais, dependendo da gravidade da doença. Os níveis de ALP e de albumina costumam estar normais. A eletroforese das proteínas séricas pode revelar uma discreta elevação da fração gamaglobulina. A razão entre o colesterol sérico e seus ésteres habitualmente está deprimida no início; os níveis séricos de colesterol total estão diminuídos apenas nas formas graves da doença. Os níveis séricos de fosfolipídios estão elevados na hepatite leve, porém diminuídos na hepatite grave. O urobilinogênio na urina apresenta-se aumentado no estágio ictérico inicial; durante o pico da doença, o urobilinogênio urinário desaparece por alguns dias ou semanas; o urobilinogênio fecal também desaparece simultaneamente
    - A lesão hepatocelular grave é indicada por prolongamento do TP, elevação acentuada da bilirrubina, hipoglicemia ou concentração sérica diminuída de albumina. Uma evolução prolongada e complicada é mais comum no indivíduo idoso, em pacientes com condições clínicas (sobretudo hepáticas) subjacentes significativas e em indivíduos com sintomas graves, como edema periférico ou encefalopatia durante a fase aguda
    - Sintomática, anictérica: as anormalidades laboratoriais costumam ser discretas em comparação com pacientes que apresentam hepatite ictérica; há aumento discreto ou nenhum aumento da bilirrubina sérica
  - Anormalidades laboratoriais inespecíficas podem estar associadas à fase aguda da hepatite viral. A VHS está aumentada, porém diminui durante o período de convalescença. Com frequência, os níveis séricos de ferro estão aumentados. O exame de urina pode revelar cilindrúria, e, em certas ocasiões, ocorre albuminúria. Às vezes, a capacidade de concentração renal encontra-se diminuída
  - Hepatite aguda fulminante/insuficiência hepática aguda (IHA)
    - A hepatite aguda fulminante pode ser reconhecida pela tríade de prolongamento do TP, aumento dos PMN e fígado não palpável. O prolongamento do TP, sobretudo para > 20 s, indica o provável desenvolvimento de insuficiência hepática aguda; desse modo, o TP deve ser determinado na avaliação inicial do paciente

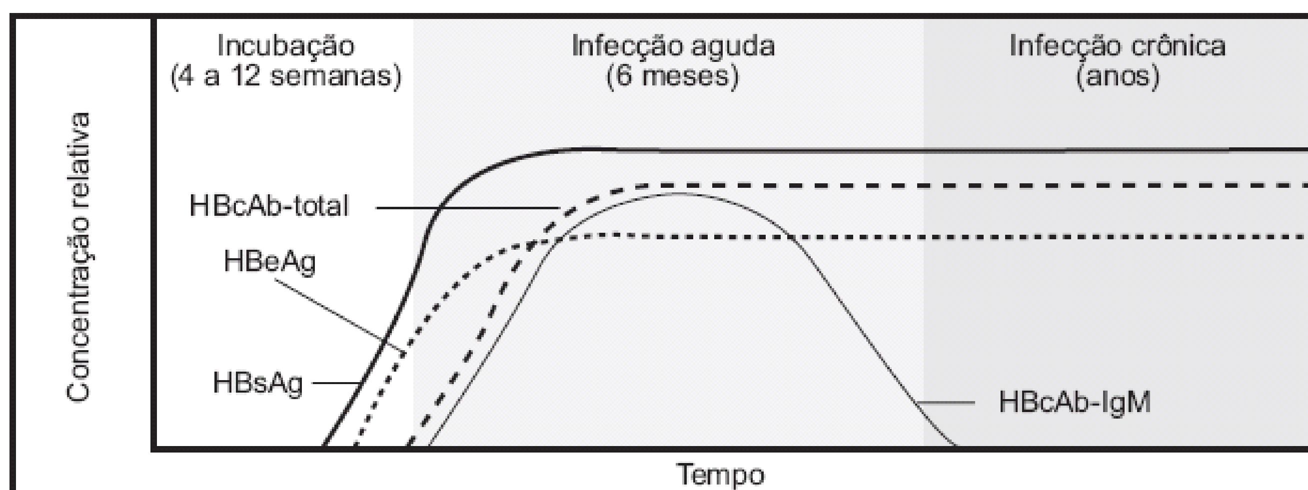




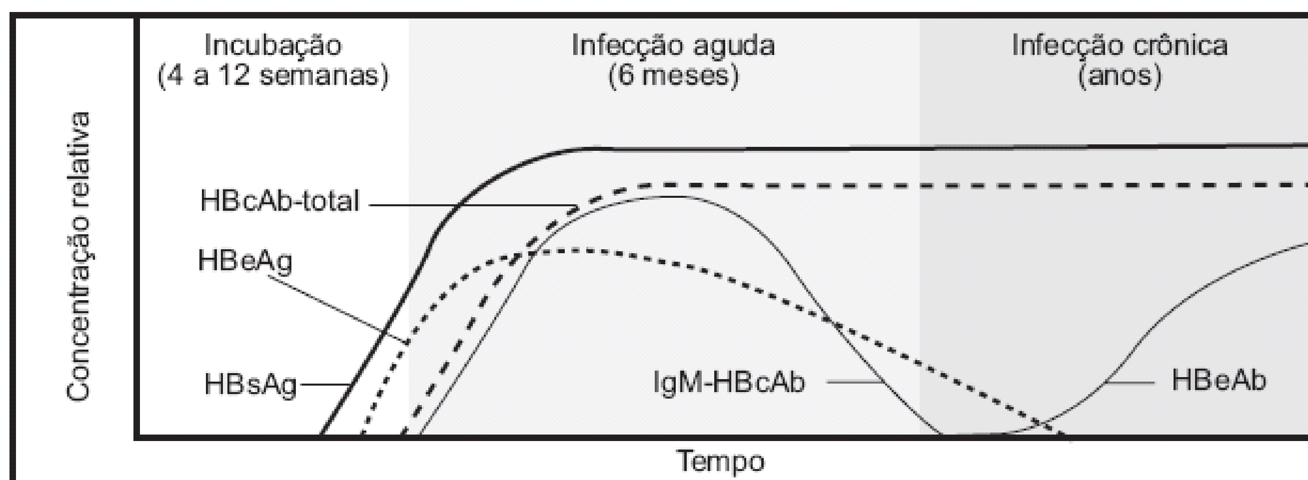
A



B



C



D

Figura 10.7 Perfis sorológicos da hepatite. A. Resposta dos anticorpos à hepatite A. B. Identificação da janela central da hepatite B. C, D. Perfil dos portadores crônicos de hepatite B: ausência de soroconversão (C);

soroconversão tardia (D). (Reproduzida, com autorização, do Hepatitis Information Center, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL.)

- ▼ A hepatite aguda fulminante está associada a uma falência da função hepática. Os pacientes apresentam encefalopatia hepática e disfunção da síntese hepática. As manifestações da encefalopatia podem variar desde sonolência e confusão até estupor e coma. A disfunção da síntese manifesta-se, em geral, por coagulopatia. Pode sobrevir falência múltipla de órgãos. A ascite é atípica. Além disso, pode ocorrer sobreinfecção bacteriana, sobretudo por estreptococos e por *S. aureus*
- ▼ A IHA é mais comum na coinfecção por dois vírus da hepatite, como HBV e HDV, ou nas hepatites em pacientes com doença hepática preexistente. A infecção pelo HBV constitui a causa mais comum de IHA (aproximadamente 1 a 3% dos adultos). O HAV está associado à IHA apenas em adultos e ocorre em 1,8% dos pacientes com > 60 anos de idade. A IHA após infecção pelo HEV é rara, exceto em mulheres grávidas, em que pode ocorrer em até 20% das pacientes. A IHA constitui uma complicação extremamente rara da infecção aguda pelo HCV. Pode ocorrer IHA como complicação da infecção sistêmica por HSV. Observa-se uma elevada taxa de mortalidade associada à IHA. Todavia, se o paciente sobreviver, a recuperação bioquímica e histológica completa é a regra
- ▼ Além dos sinais clínicos de insuficiência hepática, é comum a ocorrência de distúrbios metabólicos e anormalidades laboratoriais significativas:
  - Conforme o estado do paciente deteriora, os títulos de HBsAg e HBeAg frequentemente caem e desaparecem
  - Os níveis séricos de bilirrubina aumentam progressivamente e podem alcançar níveis bem altos
  - São observados níveis séricos elevados de AST e ALT, porém os níveis podem sofrer uma queda abrupta no estágio terminal; os níveis séricos de ALP e GGT podem estar aumentados
  - Os níveis séricos de colesterol e seus ésteres estão acentuadamente diminuídos
  - Ocorre diminuição dos níveis de albumina e proteína total
  - Aumento dos níveis sanguíneos de amônia
  - Anormalidades hematológicas
  - É comum haver evidências de CIVD
    - Os fatores II, V, VII, IX e X diminuídos causam prolongamento do TP e do TTPa
    - Diminuição da antitrombina III
    - Contagem plaquetária de < 100.000 em dois terços dos pacientes
    - Ocorrência de hemorragia, sobretudo do trato gastrintestinal
  - Os marcadores metabólicos estão tipicamente anormais. São exemplos:
    - Hipopotassemia (estágio inicial), com alcalose metabólica
    - Alcalose respiratória
    - Acidose láctica
    - Hiponatremia, hipofosfatemia
    - Ocorre hipoglicemia em, aproximadamente, 5% dos pacientes
  - As provas de função renal podem estar anormais. Pode-se verificar o desenvolvimento de síndrome hepatorrenal.

❑ Fase de hepatite pós-aguda

Na hepatite viral não complicada, os sintomas da fase aguda devem regredir no decorrer de 1 a 6 meses, dependendo do vírus, com correção das anormalidades bioquímicas nos meses subsequentes. A persistência das anormalidades clínicas ou bioquímicas sugere progressão para a hepatite crônica nos casos de hepatite B, C ou D.

- ■ Resolução: durante a recuperação, os sintomas sistêmicos desaparecem. A hipersensibilidade do fígado e as anormalidades bioquímicas podem persistir. Ocorre recuperação clínica e bioquímica completa em 1 a 2

meses após a infecção por HAV e HEV e em 3 a 6 meses após a infecção não complicada por HBV. As infecções causadas por HAV e HEV não estão associadas a progressão para a infecção crônica. As infecções por HBV, HCV e HDV podem progredir para a infecção crônica. A recuperação da infecção aguda pelo HBV tende a ocorrer mais após infecção clinicamente aparente (ictérica) *versus* subclínica

- Infecção crônica
  - A persistência das anormalidades clínicas e laboratoriais por > 6 meses após a hepatite aguda é característica da infecção crônica. Pode-se observar o desenvolvimento de infecção hepática crônica nas infecções por HCV, HBV ou HBV mais HDV. A apresentação clínica varia, desde uma doença assintomática até a evolução para a insuficiência hepática terminal. Os sinais e os sintomas podem ser bastante constantes ou marcados por exacerbações quanto à sua gravidade, o que aumenta a progressão da lesão hepática. Pode haver desenvolvimento de cirrose. A lesão hepática é influenciada por fatores virais, conforme discutido adiante, e por fatores do hospedeiro. Os fatores do hospedeiro consistem em doenças coexistentes, sobretudo doença hepática, resposta imune do hospedeiro e consumo de álcool ou exposição a outras hepatotoxinas
  - A magnitude das anormalidades laboratoriais pode não indicar de modo acurado o grau das alterações histológicas. A elevação das aminotransferases pode ser variável. Na doença leve, a elevação da ALT costuma ser maior do que o grau de elevação da AST. A elevação acentuada dos níveis de bilirrubina está associada a lesão hepática e cirrose avançadas. Na cirrose avançada, o padrão de elevação das aminotransferases está habitualmente invertido, sendo o grau de elevação da AST maior que o da ALT. A função de biossíntese do fígado diminui com a doença crônica e a cirrose avançadas, o que resulta em manifestações clínicas de coagulopatia, distúrbios metabólicos etc.
- *Carcinoma hepatocelular*: pode ocorrer carcinoma hepatocelular (CHC) como complicação da hepatite viral crônica. Na infecção pelo HBV, pode ocorrer CHC em pacientes com ou sem cirrose. Os fatores de risco para o desenvolvimento de CHC em pacientes infectados pelo HBV são infecção precoce durante a vida, doenças coexistentes por imunocomprometimento e coinfecção pelo HDV. O CHC também pode constituir uma complicação da infecção pelo HCV, porém só ocorre em pacientes com cirrose.

VÍRUS DA HEPATITE

Nos EUA, a maioria dos casos de hepatite viral aguda é causada por HAV, HBV e HCV. Em uma pesquisa de vigilância dos CDC, realizada em 2012, foi constatada uma estimativa de 69.000 novos casos de hepatite aguda causados por esses agentes (50% por HBV; 25% por HAV; 25% por HCV).

- Recomenda-se o painel para hepatite aguda (HBsAg, anti-HBc total, IgM anti-HBc, IgM anti-HAV e anti-HVC total) para a avaliação de pacientes com suspeita de hepatite infecciosa aguda. Pode-se considerar a repetição dos testes para confirmar os resultados negativos em pacientes com alto risco de hepatite viral. Além disso, pode-se considerar o teste para fator reumatoide se houver suspeita de resultados falso-positivos dos anticorpos. Outros testes são determinados pelos resultados dos testes de triagem iniciais. Deve-se considerar a repetição da triagem após a obtenção de resultados negativos em pacientes com alta suspeita clínica ou risco prévio, a fim de descartar a possibilidade de resultados falso-negativos devido a um período de janela. Os períodos de janela representam o intervalo de tempo antes da resposta imune ou durante uma transição das fases de predomínio de antígeno para predomínio de anticorpo (p. ex., HBsAg positivo → anti-HBs positivo). Não existe nenhum teste aprovado pela FDA para diagnóstico do HDV ou HEV; o exame complementar, quando indicado, pode ser obtido por meio dos CDC/laboratório de Saúde Pública ou laboratórios de referência. Não há necessidade de teste específico para o HDV se for descartada a infecção por HBV. O teste para HEV não costuma ser necessário, a não ser que o paciente tenha feito uma viagem recente para uma área onde a infecção pelo HEV é endêmica. Os vírus específicos da hepatite e exames complementares são apresentados adiante neste capítulo.

❑ Vírus da hepatite transmitidos por vias entéricas (HAV e HEV)

- *HAV*
  - As infecções pelo HAV, causadas por um picornavírus de RNA de filamento único, não envelopado,

ocorrem no mundo inteiro

- Apenas cerca de 25% dos pacientes com infecção aguda pelo HAV relatam fatores de risco nas 2 a 6 semanas que antecedem o aparecimento dos sintomas. Os fatores de risco são contato íntimo com um paciente com infecção documentada pelo HAV ou indivíduo com risco aumentado de infecção pelo HAV; emprego ou assistência em berçário, creche ou pré-escola; exposição a um surto transmitido por água ou alimentos; ou práticas sexuais de alto risco
- De modo geral, 68% dos pacientes desenvolvem icterícia. As infecções infantis são mais comumente anictéricas (> 90%), enquanto as infecções em adultos são, com frequência, graves, com infecção ictérica em aproximadamente 80% dos pacientes. As infecções sintomáticas regridem, geralmente, em 1 a 2 meses. Variantes colestáticas raras podem permanecer sintomáticas por vários meses, porém acabam regredindo completamente. A taxa de fatalidade na infecção pelo HAV é de < 1% (0,02/100.000 da população), mais comumente em pacientes com > 75 anos de idade
- O período prodrômico após a exposição é de cerca de 4 semanas (faixa de 2 a 7 semanas). A excreção fecal do vírus começa tardiamente na fase prodrômica. A IgM aparece ao final do pródromo e pode permanecer detectável por 6 a 12 meses. Após 3 meses, os níveis de IgM normalmente começam a declinar, enquanto são detectados níveis crescentes de IgG. Os níveis de IgG persistem indefinidamente. A insuficiência hepática aguda é incomum na infecção pelo HAV (0,1%). Não ocorre infecção crônica nas infecções causadas pelo HAV

- *Diagnóstico do HAV*
  - IgM anti-HAV positiva: infecção aguda
    - A IgM anti-HAV aparece ao mesmo tempo que os sintomas em > 99% dos casos e alcança um pico dentro do primeiro mês. A IgM torna-se indetectável em 12 (habitualmente 6) meses
    - O achado da IgM anti-HAV confirma o diagnóstico de infecção aguda recente. Em geral, não há necessidade de testes seriados para o estabelecimento do diagnóstico
    - O nível sérico de bilirrubina costuma ser de 5 a 10 vezes o valor normal. A icterícia tem duração de alguns dias a 12 semanas. Em geral, os pacientes não são infecciosos depois do início da icterícia
    - Os níveis séricos de AST e ALT permanecem elevados durante 1 a 3 semanas
    - É frequente o achado de linfocitose relativa
  - IgM anti-HAV positiva: infecção antiga/imune
    - A IgG anti-HAV costuma ser detectável ao longo da vida após a resolução da infecção aguda pelo HAV e indica imunidade à infecção pelo HAV
  - O anticorpo anti-HAV total pode consistir, predominantemente em IgG ou IgM, dependendo do estado da infecção. Um anti-HAV total negativo descarta efetivamente a possibilidade de infecção aguda por HAV, mas não diferencia uma infecção recente de uma infecção prévia, tornando-se necessário determinar os títulos de IgM anti-HAV. Os testes para anti-HAV total (detecção mínima de, aproximadamente, 100 mU/ml) podem não ser sensíveis para a detecção de anticorpos protetores após vacina contra HAV (a concentração mínima de anticorpos protetores é inferior a 10 mU/ml)
  - É comum a ocorrência de elevação inespecífica da IgM na infecção aguda por HAV
- *HEV*
  - As infecções por HEV são causadas por um vírus de RNA de filamento simples não envelopado, da família Calciviridae; assemelham-se clinicamente às infecções por HAV
  - A infecção por HEV é mais comum nos países em desenvolvimento com condições sanitárias inadequadas e acesso limitado a abastecimentos de água potável, como os da Ásia, da África e da América Central. A infecção sintomática é rara nos EUA e costuma ocorrer em pessoas que viajaram recentemente para uma região endêmica
  - As infecções pelo HEV são transmitidas por via fecal-oral. Os sintomas da infecção aguda pelo HEV assemelham-se àquelas da hepatite aguda causada por outros vírus; não há necessidade de testes

específicos para estabelecer o diagnóstico de infecção pelo HEV

   - Ocorre infecção assintomática em, aproximadamente, 60 a 90% dos pacientes durante surtos. As infecções sintomáticas são mais comuns em adultos jovens (20 a 40 anos de idade); geralmente, pode ocorrer insuficiência hepática aguda em 1 a 2% dos pacientes, porém em 10 a 20% das gestantes com infecção pelo HEV. A apresentação colestática (duração da infecção de > 3 meses), com icterícia prolongada, fadiga e prurido, ocorre mais frequentemente nas infecções pelo HEV, em comparação com o HAV; todavia, a infecção acaba regredindo por completo

- *Diagnóstico do HEV*
   - O teste para diagnóstico é realizado por laboratórios de referência especiais, como os CDC
   - IgM-anti-HEV positiva: infecção aguda
   - IgG-anti-HEV positiva: infecção antiga
   - Deve-se documentar uma viagem recente para áreas endêmicas (p. ex., México, Índia, África ou Rússia).

❑ Vírus da hepatite transmitidos por via hematogênica (HBV, HCV e HDV)

O HBV, o HCV e o HDV são mais comumente transmitidos por exposição a sangue, sêmen ou líquidos corporais infectados. A infecção também pode ser transmitida por via perinatal/vertical (sobretudo no caso do HBV em áreas com elevada taxa endêmica) e sexual (que constitui, atualmente, a exposição mais comum para a infecção pelo HBV). A transmissão por transfusão ou transplante teve uma queda na incidência devido ao rastreamento.

- *HBV* (ver Figura 10.7)
   - O HBV é um vírus *Hepadnavírus* de DNA de filamento duplo. A infecção pelo HBV ocorre no mundo inteiro
   - Em uma pesquisa conduzida pelos CDC, em 2010, apenas 36% dos pacientes com infecção aguda pelo HBV relataram algum comportamento de alto risco ou exposição conhecida nos 6 meses que antecederam a doença. Os comportamentos específicos de alto risco ou os riscos de exposição são emprego em ambientes de cuidados de saúde envolvendo o contato com sangue ou possível lesão por picada de agulha, diálise ou transplante renal, transfusão de hemoderivados, cirurgia recente, uso de drogas injetáveis, práticas sexuais de alto risco ou contato íntimo com qualquer pessoa com alto risco de infecção por HBV. A taxa de casos fatais na infecção aguda pelo HBV é de, aproximadamente, 1,5% (1,1 caso por 100.000 na população). Essa taxa apresenta-se mais alta em pacientes com 30 a 39 anos de idade
   - Sintomas e doença: ocorre doença sintomática em uma minoria de pacientes com infecção aguda pelo HBV (< 1 ano de idade: < 1%; 1 a 5 anos: 5 a 15%; > 5 anos: 30 a 50%). Os sinais/sintomas e as evidências de infecção ativa surgem, aproximadamente, 2 a 3 meses (faixa de 2 a 5 meses) após a exposição. O HBsAg, a IgM anti-HBc e o HBeAg surgem tardiamente na fase prodrômica. Em pacientes que se recuperam sem evolução para a infecção crônica, os títulos desses marcadores, bem como os níveis de ALT, começam a declinar durante a fase da doença ativa, normalizando-se habitualmente no decorrer de 4 a 6 meses. A maioria dos pacientes com infecção aguda pelo HBV recupera-se completamente. O risco de infecção crônica depende da idade em que o indivíduo adquire infecção pelo HBV (> 90% dos lactentes; 25 a 50% das crianças de 1 a 5 anos de idade; 6 a 10% das crianças de mais idade e adultos)

- *Diagnóstico do HBV e exames laboratoriais*

São usados diversos exames laboratoriais para os diferentes estágios da infecção pelo HBV:

   - O antígeno de superfície do vírus da hepatite B (*HBsAg*) é o primeiro indicador de infecção ativa pelo HBV. O HBsAg costuma ser detectável em 27 a 41 dias (até mesmo em apenas 14 dias) após o início da infecção. O HBsAg aparece 7 a 26 dias antes das anormalidades das transaminases e alcança um pico com a elevação da ALT. A detecção do HBsAg persiste durante a fase aguda da doença. Em geral, desaparece 12 a 20 semanas após o aparecimento dos sintomas na infecção não complicada pelo HBV

- ▼ A detecção do HBsAg por > 6 meses define a infecção crônica ou o estado de portador crônico. A vacinação contra a hepatite B não causa resultados positivos do HBsAg. Os títulos carecem de valor clínico, e o HBsAg pode nunca ser detectado em alguns pacientes; o diagnóstico de infecção pelo HBV baseia-se no achado de IgM anti-HBc
- ▼ O anticorpo contra o HBsAg (*anti-HBs*), sem HBsAg detectável, indica a recuperação de uma infecção por HBV, ausência de infectividade e imunidade a futuras infecções pelo HBV. O anticorpo anti-HBs pode ser encontrado após transfusão, devido à transferência passiva. O anticorpo anti-HBs é encontrado em 80% dos pacientes após a cura clínica. Seu aparecimento pode levar várias semanas ou meses após o desaparecimento do HBsAg e a normalização dos níveis de ALT, produzindo uma "janela" de 2 a 6 semanas
- ▼ O anticorpo anti-HBs é o único anticorpo produzido em resposta à vacina. Seu achado indica imunidade. Os anticorpos são produzidos por, aproximadamente, 95% dos adultos saudáveis após uma série de três doses de vacina. A sororreatividade pode desaparecer nos indivíduos vacinados, porém a imunidade à infecção costuma ser preservada. Mutantes do HBV ("mutantes de escape"), que não têm o determinante "a" da vacina, podem causar infecção em pacientes vacinados que apresentam anticorpos anti-HBs
- ▼ Os anticorpos contra antígenos do cerne são os primeiros a aparecer após a infecção pelo HBV. Tipicamente, os anticorpos totais e a IgM aparecem nas 4 a 10 semanas seguintes ao aparecimento do HBsAg. Os anticorpos *totais anti-HBc* permanecem detectáveis durante anos ou por toda a vida. Na infecção crônica pelo HBV, o anti-HBc total e o HBsAg sempre são encontrados, não existindo o anticorpo anti-HBs
- ▼ A *IgM anti-HBc* é o anticorpo específico mais precoce a se desenvolver em resposta à infecção pelo HBV. É encontrada em altos títulos durante um curto período de tempo no estágio agudo da doença e constitui o único marcador de infecção pelo HBV durante a janela entre a detecção do HBsAg e do anticorpo anti-HBs. A IgM anti-HBc declina para baixos níveis durante a recuperação. Como se trata do único teste específico de infecção recente, ele pode ser usado para diferenciar a infecção aguda da infecção crônica por HBV. Entretanto, tendo em vista que alguns pacientes com infecção crônica pelo HBV tornam-se positivos para a IgM anti-HBc durante exacerbações, não constitui um marcador absolutamente confiável da doença aguda. Antes do desaparecimento da IgM anti-HBc, a IgG anti-HBc aparece e permanece indefinidamente
- ▼ O antígeno-e da hepatite B (*HBeAg*) indica a replicação do vírus e um estado altamente infeccioso. O HBeAg aparece em 1 semana após o HBsAg. O HBeAg desaparece antes do desaparecimento do HBsAg durante a resolução da infecção aguda. Encontra-se o HBeAg apenas quando o HBsAg e o DNA do HBV são detectáveis na circulação. O HBeAg surge precocemente na doença, antes da ocorrência de alterações bioquímicas, e desaparece após o pico dos níveis séricos de ALT. Os níveis costumam ser detectados por 3 a 6 semanas na infecção não complicada pelo HBV. Trata-se de um marcador de replicação ativa do HBV no fígado. O HBeAg por ocasião do parto é um preditor acurado de risco (aproximadamente 90%) de transmissão vertical ao recém-nascido
- ▼ O HBeAg pode ser utilizado para determinar a resolução da infecção pelo HBV. Sua persistência por > 20 semanas sugere uma progressão para o estado de portador crônico e possível evolução para a hepatite crônica. O anticorpo contra HBe (*anti-HBe*) surge após o desaparecimento do HBeAg e permanece detectável durante anos. A detecção do anticorpo anti-HBe está associada a uma redução da infectividade e sugere um prognóstico satisfatório para a resolução da infecção aguda. Uma reação positiva para anticorpo anti-HBe e anti-HBc, na ausência do HBsAg e do anticorpo anti-HBs, confirma uma infecção aguda recente (2 a 16 semanas)

■ A detecção do *DNA do HBV* por PCR indica infecção ativa. Trata-se do ensaio mais sensível e específico para o diagnóstico precoce de infecção por HBV, podendo ser detectado quando todos os outros marcadores estão negativos (p. ex., em pacientes imunocomprometidos). A detecção do DNA do HBV indica replicação ativa dos vírus, mesmo quando o HBeAg não é detectável. Pode-se utilizar a carga viral

de DNA do HBV para avaliar o estado e o prognóstico da doença, ou para monitorar a resposta à terapia. Foi proposto um nível de 100.000 cópias por ml para iniciar o tratamento em pacientes positivos para o HBeAg. Os níveis de DNA diminuem em pacientes que respondem à terapia. Observa-se um risco aumentado de desenvolvimento de CHC e cirrose em pacientes cronicamente infectados que apresentam níveis persistentemente elevados de DNA do HBV (> 10^5 cópias/ml)

- A análise do genótipo do HBV pode ser útil no manejo de pacientes com infecção crônica pelo HBV que são tratados com agentes antivirais. A replicação do genoma do HBV está propensa a erros de leitura, o que resulta em um reservatório de "quase espécies" no reservatório circulante de HBV do paciente. Uma quase espécie resistente ao agente antiviral administrado pode tornar-se a forma circulante predominante do vírus quando existe seleção antiviral, o que resulta em fracasso da terapia. A análise do genótipo consegue identificar quase espécies com determinadas mutações do gene da polimerase do HBV que conferem resistência aos fármacos antivirais usados no tratamento da infecção crônica pelo HBV. Quando essa situação é identificada precocemente, pode-se modificar a terapia antes de ocorrer reativação da hepatite.

Correlação dos resultados das provas sorológicas para HBV e estado de doença

A seguir, são descritos padrões típicos de testes sorológicos para HBV em diferentes estados da doença. Padrões atípicos podem resultar da realização de testes durante a transição entre fases da doença, mas também podem ser produzidos por resultados falso-positivos ou falso-negativos. Resultados inesperados devem ser confirmados e, se tiverem a sua confirmação, devem ser repetidos depois de vários meses para verificar se há resolução do padrão. Outros testes, como análise genética, podem ser realizados, quando relevantes, para a resolução

- *Ausência de infecção pelo HBV*: reações negativas para o HBsAg e a IgM anti-HBc descartam a possibilidade de infecção aguda pelo HBV
- *Estado imune ao HBV*: pode-se acrescentar anticorpo anti-HBs para avaliar o estado imune do paciente. Pacientes com imunidade devido à infecção natural exibem reações positivas para anticorpo anti-HBs e anti-HBc e reação negativa para HBsAg. Pacientes com imunidade devido à vacinação contra hepatite B são positivos para anticorpos anti-HBs e negativos para HBsAg e anticorpos anti-HBc
- *Infecção aguda pelo HBV:* o HBsAg e os anticorpos anti-HBc (totais e IgM) são positivos, enquanto o anticorpo anti-HBs é negativo. Pode-se detectar o DNA do HBV
- A infecção aguda pelo HBV tem uma duração habitual de 1 a 6 meses, com sintomas leves ou ausência de sintomas. Os níveis de aminotransferases estão aumentados > 10 vezes. O HBsAg aumenta gradualmente para títulos elevados durante a fase ativa; o HBeAg também aparece. Os níveis séricos de bilirrubina estão, em geral, normais ou apenas ligeiramente elevados na doença aguda. Pode-se observar a ocorrência de doenças mediadas por imunocomplexos em 10 a 20% dos pacientes (p. ex., doença do soro, artrite, dermatite, glomerulonefrite e vasculite). A glomerulonefrite mediada por imunocomplexos ou a síndrome nefrótica podem evoluir para a insuficiência renal crônica. Em geral, ocorre resolução da infecção aguda pelo HBV em 3 a 6 meses na infecção não complicada. Em pacientes que se recuperam da infecção aguda pelo HBV, os títulos de HBsAg declinam para níveis indetectáveis, seguidos do aparecimento de anticorpos anti-HBs após 4 a 8 semanas. Durante essa "janela", os anticorpos anti-HBc totais e a IgM são detectáveis; o DNA do HBV também costuma ser detectável
- *Infecção aguda pelo HBV com recuperação*: após resolução completa da infecção pelo HBV, os testes revelam HBsAg negativo, anticorpo anti-HBs positivo, HBeAg negativo e anticorpo anti-HBe e IgG anti-HBc positivos, e o DNA do HBV declina para níveis indetectáveis. A recuperação completa é mais comum após infecção aguda pelo HBV clinicamente aparente. A insuficiência hepática aguda é incomum e observada em 0,1 a 1% dos pacientes
- *Infecção crônica pelo HBV*: a infecção crônica é incomum e ocorre em 1 a 10% dos pacientes de modo global, porém em aproximadamente 90% das infecções perinatais. O padrão típico de

marcadores do HBV revela HBsAg e anticorpos anti-HBc totais positivos, enquanto a IgM anti-HBc e o anti-HBs são negativos

- *Avaliação laboratorial para pacientes com infecção crônica pelo HBV*:
- São usados testes para replicação ativa do HBV (p. ex., HBeAg/anti-HBe, carga viral do HBV) para avaliação inicial e monitoramento contínuo dos pacientes
  - São usados exames laboratoriais para avaliar o impacto da infecção (p. ex., hemograma completo, TP e painel de função hepática) para avaliação inicial e monitoramento contínuo dos pacientes
  - Exames laboratoriais para excluir a possibilidade de coinfecção por outros vírus (p. ex., HVC, HDV e HIV)
  - Deve-se considerar a realização de biopsia do fígado para estadiamento histológico de doença hepática
  - Deve-se considerar a triagem para carcinoma hepatocelular (p. ex., AFP e ultrassonografia).

Observa-se uma elevação contínua das transaminases durante > 6 meses na hepatite crônica. A infecção crônica pelo HBV pode durar apenas 1 ano ou pode estender-se por várias décadas, com sintomas leves ou graves. A maioria dos casos sofre resolução espontânea, porém alguns desenvolvem insuficiência hepática progressiva e cirrose. Os níveis de AST e ALT caem para 2 a 10 vezes a faixa normal. A detecção do HBeAg indica replicação ativa e contínua do vírus, porém pacientes com replicação ativa do HBV, demonstrada pelo DNA do HBV, podem ser negativos para HBeAg. Pode-se verificar o desenvolvimento de um estado de portador crônico com vírus sem replicação. Os pacientes costumam ser assintomáticos. Os níveis de AST e ALT caem para a faixa normal ou para < 2 vezes os valores normais. O anticorpo anti-HBe pode ser detectado; o HBeAg é negativo. Existe HBsAg, porém com títulos diminuídos. A carga viral do HBV pode ser negativa ou positiva baixa. O anticorpo anti-HBc costuma estar presente em títulos elevados (> 1:512). Os pacientes portadores do HBV podem apresentar exacerbações de hepatite ativa sintomática, acompanhada por alteração dos marcadores sorológicos: HBsAg-positivo, IgM anti-HBc positiva, anticorpo anti-HBs negativo, anticorpo anti-HBe negativo e HBeAg. O desenvolvimento de anticorpos anti-HBs marca o final do estágio de portador. A infecção crônica com replicação pode ser causada por vírus da hepatite B com mutações que afetam a expressão normal do HBeAg, o que resulta em um padrão atípico de marcadores do HBV. Pacientes infectados com mutantes pré-cerne ou promotores do cerne tendem a apresentar formas mais graves da doença, mais exacerbações e evolução mais rápida para a cirrose. Os pacientes são HbsAg-positivos, com anticorpo anti-HBs negativo, IgG anti-HBc positiva, IgM anti-HBc negativa, HBeAg negativo e anticorpo anti-HBe positivo. O tratamento efetivo da hepatite crônica pelo HBV leva à normalização do nível de ALT, HBeAg e DNA do HBV.

- *HDV*
  - O HDV, o agente delta, é um pequeno vírus defeituoso de RNA de filamento simples, envelopado por antígenos de superfície da hepatite B. O HDV exige a infecção simultânea pelo HBV, porém só depende do HBV para a proteína do envelope (HBs). A epidemiologia da infecção pelo HDV assemelha-se à do HBV, exceto pela infecção sexual e perinatal ser menos eficiente. Embora seja incomum no EUA, a distribuição do HDV é mundial, e talvez 5% dos pacientes infectados pelo HBV sejam coinfectados pelo HDV
  - A infecção pelo HDV pode ser transmitida simultaneamente com a infecção pelo HBV. Nesses pacientes, as manifestações clínicas podem ser semelhantes àquelas de pacientes com infecção pelo HBV apenas, porém a coinfecção é, com frequência, mais grave quanto aos sinais e sintomas clínicos. Na coinfecção por HBV/HDV, o risco de evolução para a hepatite crônica não é maior do que aquele observado na infecção isolada pelo HBV
  - O HDV também pode ser transmitido a pacientes com infecção crônica preexistente pelo HBV. Essas superinfecções pelo HDV costumam levar a uma deterioração clínica e a aumento da cronicidade, podendo resultar em IHA
  - Pode-se suspeitar de infecção pelo HDV com base na exposição em regiões de alta endemicidade, história de abuso de drogas injetáveis, doença muito grave por HBV ou deterioração na infecção

crônica pelo HBV

- A detecção do antígeno constitui o exame laboratorial mais confiável para o estabelecimento do diagnóstico, porém os níveis podem ser variáveis. Os níveis séricos de HDVAg e do RNA do HDV aparecem durante o período de incubação, após o aparecimento do HBsAg e antes da ocorrência de uma elevação da ALT, que frequentemente exibe elevação bifásica. O HBsAg e o HDVAg são transitórios; o HDVAg desaparece com a eliminação do HBsAg. O anticorpo anti-HDV total sustenta o diagnóstico, enquanto a IgM anti-HDV não é confiável para distinguir entre infecção aguda e crônica, porém é detectável mais frequentemente do que a IgG anti-HDV. Na coinfecção por HBV/HDV, as elevações detectáveis do anticorpo anti-HDV não são claramente previsíveis, podem exibir baixos títulos e, com frequência, desaparecem com a resolução da infecção aguda. Entretanto, na sobreinfecção, são observados níveis elevados de anticorpo anti-HDV, que perduram indefinidamente. A determinação da classe do anticorpo anti-HBc, IgG *versus* IgM, pode ajudar a distinguir entre coinfecção do HDV e sobreinfecção. A infecção crônica pelo HDV é mais grave e apresenta maior taxa de mortalidade do que outros tipos de hepatite viral. O risco de CHC é três vezes maior em pacientes com infecção crônica pelo HBV, nos quais se detecta o anticorpo anti-HDV, em comparação com pacientes que são negativos

■ *Diagnóstico do HDV* (ver Tabelas 10.11 e 10.12)

▼ Há ensaios comerciais para a detecção do antígeno, dos anticorpos e do RNA do HBV comercialmente disponíveis, porém ainda não foram aprovados pela FDA nos EUA.

- Anticorpo anti-HDV positivo: infecção pelo HDV
- Anticorpo anti-HDV positivo, HBsAg e IgM anti-HBc positivos: coinfecção por HBV/HDV. O HDAg, a IgM anti-HDV e o RNA do HDV podem ser detectados. Baixos títulos de anticorpo anti-HDV total aparecem tardiamente

Tabela 10.11 Comparação dos tipos de infecções pelo vírus da hepatite D (HDV).

	Coinfecção	Sobreinfecção	Infecção crônica por HDV
Infecção pelo HBV	Aguda	Crônica	Crônica
Infecção pelo HDV	Aguda	Aguda a crônica	Crônica
Taxa de cronicidade	< 5%	> 75%	Cirrose em > 70%
Sorologia			
HBsAg	+	Habitualmente persistente	Persistente
IgM anti-HBc	+	Negativa	Negativa
Anticorpo anti-HDV total	Negativo ou baixos títulos	+	+
IgM anti-HDV*	Transitória+	Transitória	Título elevado
RNA do HDV (HDAg)	Transitório+	Habitualmente persistente	Persistente
HDAg hepático	Transitório+	Habitualmente persistente	Persistente

+, positivo.

*Uma diminuição da IgM anti-HDV costuma indicar resolução da infecção aguda por HDV. Tipicamente, a persistência da IgM anti-HDV indica evolução para a infecção crônica pelo HDV. O achado de títulos elevados correlaciona-se com inflamação hepática aguda.

Tabela 10.12 Diagnóstico sorológico do vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite D (HDV).

Teste

HBsAg	IgM anti-HBc	IgM anti-HDV	IgG anti-HDV	Interpretação
Transitório +	+ Título elevado	Transitório +	Transitório em baixos títulos	Infecção aguda pelo HBV e infecção aguda pelo HDV*
Diminuição transitória devido ao efeito inibitório do HDV sobre a síntese do HBV	Negativa ou títulos baixos	Títulos elevados inicialmente; baixos títulos posteriormente	Títulos crescentes	Infecção aguda pelo HDV e infecção crônica pelo HBV+
Pode permanecer + na infecção crônica pelo HBV	Substituída pela IgG anti-HBc na infecção crônica pelo HBV	+ Correlaciona-se com o achado de HDAg nos hepatócitos	O achado de títulos elevados correlaciona-se com a infecção ativa; pode permanecer + durante anos após a resolução da infecção	Infecção crônica pelo HDV e infecção crônica pelo HBV†

+, positivo.

*Assemelha-se clinicamente à hepatite viral aguda; a hepatite fulminante é rara, e a evolução para a hepatite crônica é improvável. Se não houver resolução da infecção pelo HBV, o HDV pode continuar o processo de replicação indefinidamente.

[+]Assemelha-se clinicamente à exacerbação da doença hepática crônica ou da hepatite fulminante com insuficiência hepática.

[‡]Assemelha-se clinicamente à doença hepática crônica que evolui para a cirrose.

    - Anticorpo anti-HDV positivo, HBsAg e IgM anti-HBc positivos: coinfecção por HBV/HDV. O HDAg, a IgM anti-HDV e o RNA do HDV podem ser detectados. Baixos títulos de anticorpo anti-HDV total aparecem tardiamente

- ■ Anticorpo anti-HDV total positivo, IgM anti-HBc negativa, HBsAg positivo, IgG anti-HBc positiva, RNA do HDV positivo, e rápido aumento de anticorpo total e IgM anti-HDV: sobreinfecção aguda pelo HDV. O HDAg pode ser omitido. Pode ser demonstrado em biopsia hepática por coloração imuno-histoquímica. O HDAg não é detectado na infecção crônica pelo HDV
  - ▼ *HCV*
  - ▼ O HCV é um flavivírus de RNA de filamento simples envelopado. As infecções pelo HCV ocorrem no mundo inteiro, porém com variação geográfica em sua prevalência. A transmissão é quase exclusivamente por exposição percutânea. A transmissão por exposição sexual e perinatal é rara
  - ▼ Em 2011, um estudo conduzido pelo CDC mostrou uma taxa de infecção por HCV recém-diagnosticada de 85 por 100.000 da população. Entre os pacientes com diagnóstico recente, apenas 50% tinham um teste positivo para infecção ativa (ou seja, detecção do RNA do HCV). A maior prevalência e a porcentagem mais alta de mortes foram observadas em pacientes nascidos no período de 1945 a 1965
  - ▼ Em 2012, os CDC publicaram recomendações revisadas para o teste para HCV, conforme descrito adiante. As novas recomendações foram publicadas para (1) indicar as alterações nos exames complementares, como aprimoramento dos imunoensaios e falta de disponibilidade de teste confirmatório para HCV RIBA; (2) expandir o rastreamento de todas as pessoas nascidas entre 1945 e 1965, independentemente dos fatores de risco específicos; e (3) incluir uma avaliação inicial para a infecção ativa (detecção de viremia por HCV) em todos os pacientes com sorologia positiva para HCV, a fim de facilitar um tratamento ótimo. As recomendações ressaltam o impacto dos novos fármacos antivirais de ação direta para melhores resultados em pacientes com infecção crônica pelo HCV e, provavelmente, transmissão diminuída da infecção
  - ▼ Os fatores de risco específicos são bem descritos para a aquisição do HCV, porém 38% dos pacientes não relatam nenhum risco conhecido de exposição. Os principais fatores de risco para infecção pelo HCV são:
    - Qualquer pessoa nascida entre 1945 e 1965
    - Infecção pelo HIV

- História de abuso de drogas IV
- História de transfusão de hemoderivados ou transplante de órgãos antes de julho de 1992 ou concentrado de fatores da coagulação antes de 1987
- História de hemodiálise a longo prazo
- Exposição conhecida ao HCV, como trabalhadores na área de saúde expostos a sangue HCV-positivo em consequência de lesão por picada de agulha ou receptor de transfusão de sangue ou transplante de órgão de um paciente no qual se demonstra subsequentemente positividade para o HCV
- Crianças nascidas de mães positivas para HCV
- Nível sérico persistentemente elevado de ALT.

O risco de HCV também pode aumentar com o uso de drogas ilícitas não injetáveis, como cocaína intranasal; pacientes com tatuagens ou *piercing*; indivíduos com história de DST ou vários parceiros sexuais; e pessoas que mantêm relação sexual duradoura com parceiro HCV-positivo.

▼ A fase aguda da infecção pelo HCV costuma ocorrer 2 meses após a exposição (faixa: 2 a 26 semanas) e tipicamente é discreta; 70-80% dos pacientes permanecem anictéricos e assintomáticos. A IHA raramente é observada como complicação da infecção aguda pelo HCV

▼ A taxa relatada de recuperação espontânea após infecção aguda pelo HCV tem variado entre 14 e 50%; a variabilidade deve-se, provavelmente, à população de pacientes estudados e ao modo de aquisição da infecção. Em algumas populações de pacientes, a reinfecção após resolução espontânea também pode ser interpretada incorretamente como infecção crônica. Os pacientes com infecção sintomática durante a fase aguda têm mais tendência a se recuperar de modo espontâneo; a maioria dos pacientes se recupera da infecção aguda pelo HCV em 3 meses. Como a carga viral de RNA do HBV pode variar com o passar do tempo, mesmo para níveis indetectáveis, a obtenção de um único valor negativo não deve ser considerada como marcador de recuperação; devem-se efetuar várias avaliações laboratoriais repetidas para confirmar a recuperação a intervalos de 3 meses

▼ Ocorre desenvolvimento de infecção crônica pelo HCV em 75 a 85% dos pacientes infectados; todavia, na maioria dos casos, a infecção crônica está associada a uma doença clínica relativamente discreta, apesar da lesão hepática progressiva. Os fatores de risco para doença mais grave e uma rápida evolução são consumo escessivo de bebidas alcoólicas (ou exposição a outras hepatotoxinas); doença hepática coexistente; estado imunocomprometido, sobretudo infecção pelo HIV; e fatores genéticos ou outros fatores. O risco de evolução para a cirrose está acentuadamente aumentado em pacientes com hipogamaglobulinemia. Tipicamente, as elevações das transaminases são menos pronunciadas do que na infecção pelo HBV; as flutuações episódicas são comuns. Infecção oculta pelo HBV é detectada em aproximadamente um terço dos pacientes com doença hepática crônica por HCV

■ *Exames complementares iniciais para HCV*

▼ *Sorologia*: os pacientes com suspeita de infecção por HCV devem ser inicialmente testados para anticorpos anti-HCV. Os EIA atuais de “segunda geração” são muito sensíveis; os testes são positivos na apresentação em 50% dos pacientes e dentro de 1 mês em, aproximadamente, 95% dos casos. Podem ser obtidos resultados falso-negativos em pacientes com diálise, transplante ou imunocomprometidos (p. ex., pacientes infectados pelo HIV), apesar do RNA do HCV circulante. A especificidade da sorologia para HCV também é muito alta (> 99%), mas as reações falso-positivas precisam ser descartadas em pacientes assintomáticos com baixa probabilidade prévia de infecção, como na triagem de doador de sangue

▼ A FDA aprovou vários exames complementares rápidos para a detecção de anticorpos anti-HCV. Esses testes apresentam uma sensibilidade comparável àquela dos testes de EIA em laboratórios. Esses ensaios podem melhorar os cuidados, o que proporciona um teste direto com resultados imediatos no momento de encontro do paciente: no consultório médico, na clínica ou na sala de emergência

- Um resultado negativo para anticorpo anti-HCV descarta a possibilidade de infecção em pacientes imunocompetentes. Em pacientes que poderiam não apresentar uma resposta humoral sólida, deve-se realizar um teste para RNA do HCV
- Um resultado positivo na sorologia para HCV indica infecção ou resultado falso-positivo. Em pacientes com anticorpos positivos e baixa probabilidade prévia de infecção por HCV, como doadores de sangue saudáveis, a triagem de sorologia para HCV inesperadamente positiva deve ser seguida da repetição do teste para anticorpos anti-HCV, utilizando-se um método diferente daquele empregado no teste inicial
- A sorologia positiva para HCV não é capaz de distinguir entre resolução da infecção *versus* infecção ativa, que exige um teste para RNA do HCV
- *Testes moleculares para fins diagnósticos*: testes moleculares para o RNA do HCV devem ser realizados em todos os pacientes com sorologia positiva para HCV, a fim de determinar se existe replicação ativa do HCV. O ensaio *immunoblot* recombinante (RIBA para HCV) não está mais disponível para exame complementar de rotina
- Os testes para detecção do RNA do HCV podem ser qualitativos ou quantitativos. O método mais sensível disponível deve ser usado para descartar a infecção nos pacientes suspeitos. Atualmente, a reação da cadeia da polimerase em tempo real (TR) e outros ensaios quantitativos podem fornecer uma quantificação confiável com níveis tão baixos quanto aqueles fornecidos pelos ensaios qualitativos. Uma vantagem do uso dos ensaios quantitativos para HCV (carga viral) para confirmar a infecção pelo HCV é o fato de eles fornecerem informações para prever uma possível resposta à terapia antiviral e determinar a resposta à terapia antiviral. Embora os ensaios de RNA do HCV sejam calibrados para um padrão internacional, os resultados podem variar entre diferentes ensaios. Por esse motivo, recomenda-se o uso de um único ensaio para testes seriados da carga viral do HCV do paciente.
    - Anticorpo anti-HCV positivo (confirmado), RNA do HCV negativo: resolução da infecção pelo HCV
    - Anticorpo anti-HCV positivo (confirmado), RNA do HCV positivo: infecção ativa pelo HCV
- *Análise do genótipo do HCV*: o genótipo do HCV deve ser determinado em pacientes com infecção aguda ou crônica pelo HCV. Existem seis genótipos diferentes de HCV e muitos subtipos. A prevalência dos diferentes genótipos exibe variabilidade geográfica; o genótipo 1 é mais comum nos EUA
- Existem diferenças específicas dos genótipos na resposta à terapia; o genótipo do HCV é um fator usado para determinar a dose e a duração do tratamento antiviral em pacientes com infecção crônica pelo HCV. Os genótipos 2 e 3 exibem uma melhor taxa de resposta do que os genótipos 1 e 4

■ *Exames laboratoriais na infecção crônica por HCV*: diversas condições clínicas podem ter impacto sobre a gravidade da infecção crônica pelo HCV e afetar a resposta ao tratamento. Além disso, a infecção crônica pelo HCV pode ter manifestações extra-hepáticas. Além do teste de *carga viral do HCV*, os exames usados na avaliação de pacientes para tratamento e monitoramento da resposta à terapia são os seguintes:

- Pesquisa para descartar outras doenças crônicas, como *infecção* (como HIV, hepatite A e hepatite B), *condição genética* (como hemocromatose, doença de Wilson, déficit de alfa$_1$-antitripsina) ou *doença autoimune* (como reações positivas para ANA, AMA ou anticorpo antiactina)
- Um *genótipo IL28B* indica uma resposta mais favorável do paciente à terapia
- *Painel de função hepática*: tipicamente, os níveis séricos de aminotransferases aumentam no decorrer de 2 a 8 semanas após a infecção, porém exibem comumente uma variabilidade significativa e podem retornar a valores quase normais (anteriormente denominada *hepatite "recidivante" aguda*). A magnitude da elevação da ALT constitui um preditor não confiável de histologia na infecção pelo HCV; é necessária uma biopsia para definir a gravidade da lesão hepática. Os níveis anormais de bilirrubina e fosfatase alcalina sugerem um processo colestático

- ▼ *Hemograma completo e TP*
- ▼ Avaliação metabólica: incluindo *painéis de função renal* e *tireoidiana* e *nível de 25-hidroxivitamina D3*
- ▼ Avaliar o paciente quanto a abuso de álcool e substâncias; considerar uma triagem de substâncias
- ▼ Ultrassonografia do abdome e *AFP* para a pesquisa de tumor hepático e ascite
- ▼ Biopsia hepática para avaliação de fibrose, inflamação, sobrecarga de ferro, esteatose ou outra anormalidade histológica

■ *Avaliação da resposta à terapia antiviral para HCV*: a meta do tratamento antiviral consiste em uma resposta virológica duradoura (RVD), que é definida como níveis indetectáveis de RNA do HCV 6 meses após o término do tratamento

- ▼ *Fatores do paciente*: os fatores antes do tratamento associados a uma menor taxa de RVD são incapacidade de adesão ao esquema de tratamento, diabetes melito ou resistência à insulina, aumento do peso corporal, idade avançada, hipertensão porta ou histopatologia hepática anormal (fibrose, cirrose, esteatose), uso de estatinas, elevação dos níveis séricos de triglicerídios ou HDL e níveis diminuídos de LDL
- ▼ *Condições basais:* é menos provável que pacientes com carga viral superior a 800.000 UI/ml antes do tratamento apresentem RVD, em comparação com aqueles com cargas virais mais baixas em condições basais
- ▼ *Resposta virológica rápida (RVR)*: o monitoramento da carga viral do HCV deve começar apenas 2 a 4 semanas após iniciar a terapia antiviral com interferona pegilada/ribavirina ou terapia tríplice (p. ex., pegIFN/RBV mais telaprevir ou boceprevir). A taxa de declínio da carga viral do HCV constitui um importante preditor de RVD, sobretudo para o vírus de genótipo 1. Pacientes com RNA do HCV negativo após 4 semanas apresentam uma alta taxa (> 90%) de RVD e podem ser elegíveis para uma redução da duração do tratamento
- ▼ Resposta virológica precoce (RVP): a carga viral do HCV deve ser avaliada com 12 semanas em pacientes que não obtiveram uma RVR. A RVD é observada em 65% dos pacientes, em que a carga viral do HCV exibe uma redução superior a 2 $\log_{10}$, em comparação com os valores basais; nota-se uma RVD de > 70% em pacientes com níveis indetectáveis de RNA do HCV em 12 semanas
  - Pacientes que não apresentam uma redução superior 2 $\log_{10}$ na carga viral do HCV, em comparação com os valores basais, têm pouca probabilidade de alcançar uma RVD (< 2%).

Leitura sugerida

Beinhardt S, Rutter K, Stättermayer AF *et al*. Revisiting the predictors of a sustained virologic response in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.* 2013; 56:118–122.

Bräu N. Evaluation of the hepatitis C virus-infected patient: the initial encounter. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(6):853–860.

Center for Disease Control and Prevention. *Viral Hepatitis.* www.cdc.gov/hepatitis/index.htm. Accessed June 18, 2013.

Centers for Disease Control and Prevention. Vital Signs: Evaluation of Hepatitis C Virus Infection Testing and Reporting—Eight U.S. Sites, 2005–2011. *MMWR.* 2013; 62(No. 18):357–361.

Ferenci P. Response guided therapy in patients with chronic hepatitis C—yesterday, today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26:463–469.

Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med.* 2012; 367:1237–1244.

Niesters HGM, Zoulim F, Pichoud C *et al*. Validation of the INNO-LiPA HBV DR assay (version 2) in monitoring hepatitis B virus-infected patients receiving nucleoside analog treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:1283–1289.

Rotman Y, Liang TJ. Hepatitis C virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*, 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2009.

Sherman KE. Therapeutic approach to the treatment-naïve patient with hepatitis C virus genotype 1 infection: a step-by-step approach. *Clin Infect Dis.* 2012; 55:1236–1241.

Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Flink HJ *et al*. Close monitoring of hepatitis B surface antigen levels helps classify flares during peginterferon therapy and predicts treatment response. *Clin Infect Dis.* 2013; 56:100–105.

Strader DB, Wright T, Thomas DL *et al*. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2004;39:1147–1171.

DISTÚRBIOS VASCULARES E ISQUÊMICOS DO FÍGADO

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

❑ Definição

Grupo heterogêneo de distúrbios, devido à obstrução do fluxo venoso hepático.

❑ Causas

- Trombose devido a estados hipercoaguláveis (p. ex., policitemia vera [10 a 40% dos casos], trombocitemia essencial, mielofibrose; síndrome do anticorpo antifosfolipídio; e déficits de proteína C, proteína S e antitrombina III) (Ver Capítulo 6, Distúrbios Hematológicos, Hemoglobinúria paroxística noturna.)
- Membranas e redes
- Outras (p. ex., neoplasias, colagenoses, cirrose e doença hepática policística).

❑ Achados laboratoriais

- *Principais exames laboratoriais*: devido à necrose e à disfunção das células parenquimatosas (p. ex., níveis séricos aumentados de AST), o nível de ALT pode estar aumentado > 5 vezes nas formas aguda e fulminante. Os níveis de ALP e de bilirrubina podem estar elevados, enquanto a albumina sérica está diminuída. A proteína total do líquido ascítico costuma ser de > 2,5 g/dl
- Visualização radiológica (p. ex., ultrassonografia, TC, RM e angiografia hepática)
- Biopsia hepática.

Leitura sugerida

Menon KVN, Shah N, Kamath PS *et al*. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 350:578.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

❑ Achados laboratoriais relacionados com a alteração da função hepática

- *Principais exames laboratoriais*: o padrão de provas de função hepática anormais é variável, dependendo da gravidade da insuficiência cardíaca; os casos mais leves exibem níveis apenas discretamente elevados de ALP e níveis séricos ligeiramente diminuídos de albumina; os casos moderadamente graves também apresentam discreta elevação dos níveis séricos de bilirrubina e GGT; 25 a 75% dos casos mais graves também exibem níveis séricos aumentados de AST e ALT (≤ 200 U/l) e LDH (≤ 400 U/l). Todos retornam aos valores de referência quando a insuficiência cardíaca responde ao tratamento. Em geral, o nível sérico de ALP é o último a se normalizar, podendo ocorrer em semanas a meses mais tarde. Os níveis de AST e ALT podem estar aumentados 2-3× o normal em menos de um terço dos casos, mas estão muito mais elevados na insuficiência cardíaca aguda grave. Os níveis séricos de albumina estão discretamente diminuídos em < 50% dos pacientes, porém ocorre raramente. A bilirrubina sérica está aumentada em ≤ 70% dos casos (mais a bilirrubina não conjugada do que a conjugada); em geral < 3 mg/dl, mas pode alcançar > 20 mg/dl. Costuma representar uma insuficiência combinada do lado direito e do lado esquerdo com ingurgitamento hepático e infartos pulmonares. Os níveis séricos de bilirrubina podem aumentar de modo súbito e rapidamente, caso ocorra infarto do miocárdio sobreposto. Os níveis séricos de colesterol e seus ésteres podem estar diminuídos. O nível sérico de amônia pode estar aumentado. O urobilinogênio urinário também está aumentado. Os níveis de bilirrubina na urina estão elevados nos indivíduos com icterícia

- *Hematologia*: o TP está discretamente prolongado em 80% dos casos, com sensibilidade aumentada aos fármacos anticoagulantes. Esse prolongamento não é corrigido por vitamina K.

HIPERTENSÃO PORTA

- Essa condição pode ser:
  - Pré-hepática (p. ex., trombose da veia porta e fístula arteriovenosa esplênica)
  - Intra-hepática
    - Pré-sinusoidal (p. ex., tumor metastático, granulomas, como sarcoide, esquistossomose)
    - Sinusoidal (p. ex., cirrose)
    - Pós-sinusoidal (p. ex., trombose da veia hepática, hepatite alcoólica)
  - Pós-hepática (p. ex., pericardite, insuficiência tricúspide e membrana da veia cava inferior).

OBSTRUÇÃO BILIAR EXTRA-HEPÁTICA COMPLETA

DOENÇAS DA VESÍCULA BILIAR E DOS DUCTOS (INTRA-HEPÁTICOS E EXTRA-HEPÁTICOS) (VER DOR ABDOMINAL)

❑ Achados laboratoriais

- *Enzimas hepáticas*: ocorre elevação dos níveis de AST (≤ 300 U/l) e de ALT (≤ 200 U/l); em geral, esses níveis normalizam-se dentro de 1 semana após o alívio da obstrução. Na obstrução *aguda* dos ductos biliares (p. ex., devido a cálculos no ducto colédoco ou pancreatite aguda), os níveis de AST e ALT estão aumentados para > 300 U/l (e, com frequência, > 2.000 U/l) e declinam em 58 a 76% dentro de 72 h sem tratamento; os níveis séricos totais de bilirrubina exibem simultaneamente elevação e declínio menos acentuados, e as alterações da ALP são inconsistentes e imprevisíveis. O padrão típico de obstrução extra-hepática envolve aumento dos níveis séricos de ALP (> 2 a 3× normal), AST < 300 U/l e bilirrubina sérica conjugada. No tipo extra-hepático, a elevação da ALP está relacionada com o grau de obstrução. Os níveis normais de ALP são extremamente raros na obstrução extra-hepática. Podem ocorrer também níveis muito elevados em casos de colestase intra-hepática
- Os níveis séricos de bilirrubina conjugada estão aumentados, enquanto a bilirrubina não conjugada está normal ou discretamente aumentada. Os níveis urinários de bilirrubina estão aumentados, enquanto os de urobilinogênio estão diminuídos. Observa-se uma redução dos níveis de bilirrubina e urobilinogênio nas fezes (fezes cor de argila)
- *Lipídios*: os níveis séricos de fosfolipídios estão elevados. Há aumento do colesterol sérico (casos agudos, 300 a 400 mg/dl; casos crônicos, ≤ 1.000 mg/dl)
- *Hematologia*: o TP está prolongado, com resposta à administração parenteral de vitamina K mais frequente do que na doença parenquimatosa hepática.

Considerações

- São observados achados laboratoriais devido a doenças subjacentes (p. ex., cálculos, carcinoma dos ductos biliares e carcinoma metastático para linfonodos periductais)
- Obstrução de ducto biliar (um ducto): o padrão característico consiste em níveis séricos de bilirrubina que permanecem normais mesmo quando existe acentuada elevação dos níveis séricos de ALP.

CÂNCER DE VESÍCULA BILIAR E DUCTOS BILIARES

❑ Achados laboratoriais

- Os achados laboratoriais de obstrução dos ductos são de gravidade progressivamente crescente, em contraste com as alterações intermitentes ou flutuantes devido à obstrução dos ductos causada por cálculos. Um carcinoma papilar intraluminal ductal pode passar por períodos de descamação, produzindo achados

característicos de obstrução ductal intermitente. Eles indicam a localização e a extensão variáveis da infiltração tumoral, que pode causar obstrução parcial dos ductos intra-hepáticos ou obstrução do ducto hepático ou colédoco, metástases hepáticas ou colangite associada; 50% dos pacientes apresentam icterícia por ocasião da hospitalização

- *Hematologia*: achado de anemia
- *Citologia*: o exame do líquido duodenal obtido por aspiração pode revelar células malignas
- *Achados nas fezes:* fezes de coloração prateada devido à icterícia combinada com hemorragia digestiva podem ser observadas no carcinoma do ducto ou na ampola de Vater.

COLANGITE AGUDA

❑ Achados laboratoriais

- *Cultura*: a hemocultura é positiva em, aproximadamente, 30% dos casos, dos quais 25% são polimicrobianos. A infecção dos ductos biliares costuma ser causada por microrganismos gram-negativos (p. ex., *E. coli, Klebsiella* sp. e microrganismos gram-positivos e anaeróbicos [*Streptococcus faecalis,* enterococo, *Bacteroides fragilis*]) habitualmente associados a obstrução
- *Hematologia*: acentuado aumento da contagem de leucócitos (≤ 30.000/µl) com aumento dos granulócitos
- *Principais exames laboratoriais*: níveis séricos elevados de AST e ALT. Aumento do urobilinogênio na urina.

Considerações

- Achados laboratoriais de obstrução incompleta dos ductos, devido à inflamação, ou de obstrução precedente completa dos ductos (p. ex., cálculo, tumor e cicatriz). Ver Coledocolitíase
- Achados laboratoriais de necrose e disfunção das células parenquimatosas.

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

- Trata-se de uma inflamação colestática fibrosante crônica dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, que acomete predominantemente homens com menos de 45 anos de idade; é rara em pacientes pediátricos; ≤ 75% dos casos estão associados a DII, sobretudo colite ulcerativa. Evolução progressiva, lenta e inexorável da colestase crônica para a morte (habitualmente por insuficiência hepática). Vinte e cinco por cento dos pacientes são assintomáticos por ocasião do diagnóstico.

❑ Critérios diagnósticos

1. Perfil bioquímico colestático por > 6 meses
   - ▼ Os níveis séricos de ALP podem flutuar, mas sempre estão aumentados (habitualmente ≥ 3 vezes o limite superior da normalidade)
   - ▼ Os níveis séricos de GGT estão elevados
   - ▼ Os níveis séricos de AST apresentam-se discretamente aumentados em > 90% dos casos. ALT > AST em 75% dos casos
   - ▼ Os níveis séricos de bilirrubina encontram-se elevados em 50% dos pacientes; em certas ocasiões, estão muito aumentados; podem flutuar de modo acentuado; aumentam gradualmente conforme a doença evolui. Um valor persistente de > 1,5 mg/dl constitui um sinal de prognóstico reservado, que pode indicar uma doença irreversível e clinicamente não tratável.
2. História clínica compatível (p. ex., DII) e exclusão de outras causas de colangite esclerosante (p. ex., cirurgia anterior dos ductos biliares, cálculos biliares, colangite supurativa, tumor dos ductos biliares ou lesão causada por floxuridina, AIDS e anomalias congênitas dos ductos).
3. Colangiografia característica para distinguir a cirrose biliar primária

- ▼ Aumento da gamaglobulina em 30% dos casos e aumento da IgM em 40 a 50%
- ▼ Achado de anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) em aproximadamente 65% dos casos; são observados anticorpos antinucleares em menos de 35% dos casos, com os níveis sendo mais elevados do que em outras doenças hepáticas, mas cuja importância diagnóstica ainda não é conhecida
- ▼ Ao contrário da cirrose biliar primária, o anticorpo antimitocondrial, o anticorpo antimúsculo liso, o fator reumatoide e o ANA são negativos em mais de 90% dos pacientes
- ▼ A pesquisa de HBsAg é negativa
- ▼ A biopsia hepática fornece apenas uma evidência confirmatória em pacientes com histórico, achados laboratoriais e radiografias compatíveis. Em geral, o nível hepático de cobre está aumentado, porém a ceruloplasmina sérica também está elevada.

Outras considerações

- ■ Achados laboratoriais devido a sequelas
- ■ O colangiocarcinoma pode provocar níveis séricos aumentados de CA 19-9 em 10 a 15% dos pacientes
- ■ Hipertensão porta, cirrose biliar, colangite bacteriana secundária, esteatorreia e má absorção, colelitíase e insuficiência hepática
- ■ Achados laboratoriais devido a doença subjacente (p. ex., ≤ 7,5% dos pacientes portadores de colite ulcerativa apresentam essa doença; muito menos frequentemente com a doença de Crohn). Observa-se uma associação com a síndrome de fibrose retroperitoneal e mediastinal.

COLECISTITE AGUDA

❑ Achados laboratoriais

- ■ *Hematologia*: aumento da VHS e da contagem de leucócitos (média de 12.000/µl; se > 15.000, deve-se suspeitar de empiema ou perfuração) e outras evidências de processo inflamatório agudo
- ■ *Principais exames laboratoriais*: os níveis séricos de AST estão elevados em 75% dos pacientes. Aumento dos níveis séricos de bilirrubina em 20% dos pacientes (habitualmente > 4 mg/dl; se houver níveis mais elevados, deve-se suspeitar de coledocolitíase associada). Níveis séricos aumentados de ALP (alguns pacientes), mesmo se os níveis séricos de bilirrubina estiverem normais. Aumento dos níveis séricos de amilase e lipase em alguns pacientes.

Considerações

- ■ Achados laboratoriais de obstrução biliar associada, quando existe
- ■ Achados laboratoriais de colelitíase preexistente (alguns pacientes)
- ■ Achados laboratoriais de complicações (p. ex., empiema da vesícula biliar, perfuração, colangite, abscesso hepático, pieloflebite, pancreatite e íleo biliar).

COLECISTITE CRÔNICA

- ■ Pode haver achados laboratoriais discretos de colecistite aguda, ou pode não haver nenhuma anormalidade nos achados laboratoriais
- ■ Podem ocorrer achados laboratoriais de colelitíase associada
- ■ Achados laboratoriais de sequelas (p. ex., carcinoma de vesícula biliar).

COLEDOCOLITÍASE

- ■ Presença de cálculos biliares nos ductos biliares, devido à sua passagem a partir da vesícula biliar ou em decorrência de defeitos anatômicos (p. ex., cistos e estenoses).

- **Achados laboratoriais**
  - *Principais exames laboratoriais*: aumento dos níveis séricos e urinários de amilase. Níveis séricos elevados de bilirrubina em cerca de um terço dos pacientes. Há aumento da bilirrubina urinária em cerca de um terço dos pacientes. Níveis aumentados de ALP sérica
  - *Hematologia*: leucocitose
  - *Considerações*
    - Evidências laboratoriais de colestase flutuante ou transitória. O aumento persistente dos leucócitos, da AST e da ALT sugere colangite
    - Achados laboratoriais devido a colangite secundária, pancreatite aguda, icterícia obstrutiva, formação de estenose etc.
    - Na drenagem duodenal, o achado de cristais de bilirrubinato de cálcio e de colesterol (alguns pacientes) tem uma acurácia de 50% (somente útil em pacientes não ictéricos).

- **Colelitíase**
  - Achados laboratoriais de condições subjacentes que causam:
    - Hipercolesterolemia (p. ex., DM, má absorção)
    - Doença hemolítica crônica (p. ex., esferocitose hereditária)
  - Achados laboratoriais devido a complicações (p. ex., colecistite, coledocolitíase e íleo biliar).

ATRESIA BILIAR EXTRA-HEPÁTICA CONGÊNITA

- Níveis séricos elevados de bilirrubina conjugada nos primeiros dias de vida em alguns lactentes, porém só depois da segunda semana de vida em outros. Os níveis costumam ser < 12 mg/dl durante os primeiros meses, com elevação subsequente durante a vida
- Achados laboratoriais semelhantes aos da obstrução biliar completa
- Biopsia hepática para diferenciar essa condição da hepatite neonatal
- Achados laboratoriais decorrentes de sequelas (p. ex., cirrose biliar, hipertensão porta, infecções frequentes, raquitismo e insuficiência hepática)
- Teste de excreção com Rosa de Bengala-I^{131}.

OUTRAS CONSIDERAÇÕES

- O aspecto mais importante é diferenciar essa condição da hepatite neonatal, em que a cirurgia pode ser prejudicial
- Mais de 90% dos casos de obstrução biliar extra-hepática em recém-nascidos são devidos à atresia biliar; casos esporádicos podem decorrer da presença de cisto do colédoco (que provoca icterícia intermitente na lactância), da síndrome do tampão biliar ou de ascite biliar (associada à perfuração espontânea do ducto colédoco).

COLESTASE COM OBSTRUÇÃO INTRA-HEPÁTICA

- Causas de colestase intra-hepática:
  - Obstrução intra-hepática
    - Lesões expansivas (p. ex., amiloidose, sarcoidose, metástases; linfoma não Hodgkin mais frequentemente do que a doença de Hodgkin)
    - Fármacos e substâncias (p. ex., estrogênios, esteroides anabolizantes) – constituem a causa mais

comum (Tabela 10.13)

- Gravidez normal
- Hepatite alcoólica
- Infecções (p. ex., hepatite viral aguda, sepse por microrganismos gram-negativos, síndrome do choque tóxico, AIDS e infecções parasitárias e fúngicas)
- Crise falciforme
- Estado pós-operatório após a realização de procedimento de longa duração e administração de várias transfusões
- Colestase intra-hepática recorrente benigna familiar – condição rara

■ Condição autossômica recessiva; os ataques começam após os 8 anos de idade, perduram por semanas a meses, com resolução completa entre os episódios; pode sofrer recidiva depois de meses ou anos; exacerbada pelos estrogênios.

❑ Achados laboratoriais

■ *Principais exames laboratoriais*: nível sérico elevado de ALP, porém a GGT costuma estar normal. Os níveis séricos de bilirrubina direta podem estar normais ou ≤ 10 mg/dl. Nível de transaminase habitualmente < 100 U

■ *Histologia*: a biopsia hepática revela colestase centrolobular sem inflamação, pigmento biliar nos hepatócitos e canalículos; pouca ou nenhuma fibrose.

CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA (CIRROSE COLANGIOLÍTICA, CIRROSE HIPERTRÓFICA DE HANOT, COLANGITE DESTRUTIVA NÃO SUPURATIVA CRÔNICA ETC.)

■ Doença autoimune multissistêmica lenta e progressiva; inflamação não supurativa crônica e destruição assimétrica dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos, produzindo colestase crônica, cirrose e, por fim, insuficiência hepática.

❑ Critérios diagnósticos

■ O diagnóstico definitivo exige que todos os três critérios sejam preenchidos; o diagnóstico provável requer dois critérios

▼ Presença de autoanticorpos antimitocondriais

▼ Padrão colestático (aumento da ALP) de longa duração (> 6 meses) sem causa conhecida (p. ex., fármacos)

▼ Achados histológicos compatíveis na biopsia hepática

Tabela 10.13 Comparação dos vários tipos de doença colestática.

	Valores séricos*				
Distúrbio	**Bilirrubina (mg/dℓ)**	**ALP**	**AST**	**ALT**	**Albumina**
Obstrução do colédoco					
N					
Cálculo	0 a 10	N a 10	N a 10	N a 10	N
Câncer	5 a 20	2 a 10	N	N	N
Intra-hepática					
Induzida por fármacos	5 a 10	2 a 10	N a 5	10 a 50	

Hepatite viral aguda	0 a 20	N a 3	10 a 50	10 a 50	N
Doença hepática alcoólica	0 a 20	5	< 10	< 50% da AST	N/DD

N, normal; DD, discretamente diminuída.
*Valor sérico, vezes o normal.

- Os níveis séricos de ALP estão acentuadamente aumentados, sendo de origem hepática. A ALP alcança um platô nos estágios iniciais da evolução e, em seguida, flutua dentro de uma faixa de 20%; as alterações dos níveis séricos não têm nenhum valor prognóstico. Os níveis de 5'-N e GGT evoluem paralelamente com os da ALP. *Trata-se de uma das poucas condições que provocam elevação acentuada dos níveis séricos de ALP e de GGT*
- Os títulos séricos dos anticorpos antimitocondriais estão fortemente positivos em, aproximadamente, 95% dos pacientes (1:40-1:80) e constituem uma marca característica da doença (98% de especificidade); um título de > 1:160 é altamente preditivo de cirrose biliar primária (CBP), mesmo na ausência de outros achados. Os títulos não se correlacionam com a gravidade ou a velocidade de evolução. Os títulos diferem acentuadamente nos pacientes. Ocorrem títulos semelhantes em 5% dos pacientes com hepatite crônica; são observados títulos baixos em 10% dos pacientes com outras doenças hepáticas. São raramente encontrados em indivíduos normais. Os títulos podem diminuir após transplante de fígado, porém costumam permanecer detectáveis
- Os níveis séricos de bilirrubina estão normais na fase inicial, mas aumentam em 60% dos pacientes com a evolução da doença e constituem um indicador prognóstico confiável; a obtenção de um nível elevado constitui um sinal de prognóstico reservado. O nível sérico de bilirrubina conjugada apresenta-se elevado em 80% dos pacientes; são observados níveis de > 5 mg/dl em apenas 20% dos pacientes; e níveis de > 10 mg/dl, em apenas 6% dos pacientes. A bilirrubina não conjugada está normal ou discretamente aumentada
- Os achados laboratoriais revelam relativamente poucas evidências de lesão parenquimatosa
  - Os níveis de AST e ALT podem estar normais ou ligeiramente elevados (≤ 1 a 5 vezes o normal), flutuam dentro de uma faixa estreita e não têm significado prognóstico
  - Os níveis séricos de albumina, globulina e o TP estão normais no estágio inicial; a obtenção de valores anormais indica doença avançada e prognóstico sombrio; não são corrigidos pela terapia
- Observa-se um aumento acentuado dos níveis de colesterol total e fosfolipídios, na presença de níveis normais de triglicerídios; o soro não está lipêmico; e os níveis séricos de triglicerídios tornam-se elevados nos estágios avançados. Associação a xantomas e xantelasmas. Nos estágios iniciais, a LDL e a VLDL estão discretamente elevadas, enquanto a HDL apresenta-se acentuadamente elevada (desse modo, é rara a ocorrência de aterosclerose). No estágio avançado, a LDL encontra-se acentuadamente elevada, com diminuição da HDL e presença de lipoproteína X (lipoproteína anormal inespecífica, observada em outras doenças hepáticas colestáticas)
- Os níveis séricos de IgM estão aumentados em, aproximadamente, 75% dos pacientes; esses níveis podem estar muito altos (4 a 5 vezes o normal). Outras imunoglobulinas séricas também estão aumentadas
- Hipocomplementemia
- Hipergamaglobulinemia policlonal. A IgM sérica está aumentada em, aproximadamente, 75% dos pacientes com incapacidade de conversão em anticorpos IgG; os níveis podem estar muito elevados (4 a 5 vezes o normal). Outras imunoglobulinas séricas também estão aumentadas
- A biopsia hepática estabelece os quatro estágios da doença e ajuda a avaliar o prognóstico, porém a biopsia por agulha está sujeita a erros de amostragem, visto que as lesões podem ser irregulares e descontínuas; podem ser observados achados compatíveis com todos os quatro estágios em uma única amostra
- Tipicamente, o nível sérico de ceruloplasmina está elevado (ao contrário da doença de Wilson)
- O nível sérico de cobre pode estar aumentado até 10 a 100 vezes o normal; correlaciona-se com a bilirrubina sérica e os estágios avançados da doença

- A VHS está aumentada para 1 a 5 vezes o normal em 80% dos pacientes
- A urina contém urobilinogênio e bilirrubina
- Achados laboratoriais de esteatorreia:
  - Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e de vitamina A costumam estar baixos
  - O TP está normal ou normaliza-se com a administração parenteral de vitamina K
- Achados laboratoriais decorrentes de doenças associadas:
  - Mais de 80% apresentam um, e > 40% apresentam, pelo menos, dois outros anticorpos circulantes de doenças autoimunes (p. ex., AR, tireoidite autoimune [hipotireoidismo em 20% dos pacientes] e síndrome de Sjögren, esclerodermia), embora isso não tenha utilidade para o diagnóstico.

HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA CONGÊNITA

SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON (DOENÇA DE SPRINZ-NELSON)

- Doença autossômica recessiva (cujo gene se localiza no cromossomo 10q24), devido à incapacidade de transportar o glicuronídio de bilirrubina por meio dos hepatócitos para dentro dos canalículos, porém com conjugação normal da bilirrubina-glicuronídio. Caracteriza-se por icterícia recorrente crônica discreta. Podem ocorrer hepatomegalia e dor abdominal no quadrante superior direito. Habitualmente é compensada, exceto em períodos de estresse. A icterícia (inócua e reversível) pode ser produzida por estrogênios, contraceptivos orais ou durante o último trimestre de gravidez. Pode assemelhar-se à hepatite viral discreta.

❑ **Achados laboratoriais**

- Ver Tabela 10.14
- *Histologia*: a biopsia hepática revela grandes quantidades de pigmento amarelo-acastanhado ou acinzentado-preto nas células hepáticas centrolobulares (lisossomos) e pequenas quantidades nas células de Kupffer
- *Principais exames laboratoriais*: o nível sérico de bilirrubina total está aumentado (1,5 a 6,0 mg/dl); raramente é de ≤ 25 mg/dl durante a doença intercorrente; uma quantidade significativa está conjugada. Níveis normais nos heterozigotos. Outras provas de função hepática estão normais. Não há evidências de hemólise. A urina contém bile e urobilinogênio
- *Outros*: a coproporfirina total urinária costuma estar normal, porém aproximadamente 80% consiste em coproporfirina I (normalmente, 25% consistem em coproporfirina I e 75%, em coproporfirina III); esse achado é diagnóstico da síndrome Dubin-Johnson. Não é útil para a detecção de heterozigotos individuais. As coproporfirinas fecais estão normais. A excreção de BSP está comprometida, com aumento tardio (normal com 45 min; aumentada dentro de 90 e 120 min); é praticamente patognomônica, porém não é mais usada.

SÍNDROME DE ROTOR

- Autossômica recessiva, familiar, assintomática, defeito benigno na captação e no armazenamento da bilirrubina conjugada e, possivelmente, na transferência de bilirrubina do fígado para a bile ou na ligação intra-hepática; habitualmente detectada no adolescente ou no adulto. A icterícia pode ser produzida ou acentuada por gravidez, uso de contraceptivos orais, álcool, infecção ou cirurgia
- Ver Tabela 10.14.

Tabela 10.14 Diagnóstico diferencial da icterícia hereditária com bioquímica hepática normal e ausência de sinais ou sintomas de doença hepática.

			Hiperbilirrubinemias não conjugadas		
				Síndrome de Crigler-Najjar	
	Síndrome de Dubin-Johnson	**Síndrome de Rotor**	**Doença de Gilbert**	**Tipo I**	**Tipo II**
Incidência	Incomum	Rara	≤ 7% da população	Muito rara	Incomum
Modo de herança	AR	AR	AD	AR	AD
Bilirrubina sérica total habitual (mg/dℓ)	2 a 7; ≤ 25	2 a 7; ≤ 20	< 3; ≤ 6	> 20	< 20
	Direta cerca de 60%	Direta cerca de 60%	Principalmente indireta; aumentos com o jejum	Toda indireta	Toda indireta
Defeito no metabolismo da bilirrubina	Comprometimento da excreção biliar de ânions orgânicos conjugados e bilirrubina		Atividade da UDP-glicuroniltransferase hepática		Diminuição acentuada
			Diminuição		
Excreção alterada de corantes exigindo conjugação (p. ex., BSP)	Sim; rápida queda inicial; em seguida, elevação em 45 a 90 min	Sim; depuração lenta; nenhum aumento posterior	Pode estar discretamente alterada em ≤ 40% dos pacientes	Ausente	
Efeito do fenobarbital		Diminuído a normal	Nenhum	Acentuada diminuição	
Coproporfirina urinária					
Total	Normal	Aumentada			
I/III*	> 80%	< 80%			
Idade de início da icterícia	Infância, adolescência	Adolescência, início da vida adulta	Adolescência	Lactância	Infância, adolescência
Manifestações clínicas habituais	Icterícia assintomática em adultos jovens	Icterícia assintomática	Aparecem no início da vida adulta; com frequência, reconhecidos pela primeira vez com o jejum; hemólise muito discreta em ≤ 40% dos pacientes	Icterícia, kernicterus em lactentes, adultos jovens	Icterícia assintomática; kernicterus raro
Colecistograma oral	A VB habitualmente não é visualizada	Normal	Normal	Normal	Normal
Biopsia hepática	Pigmento característico	Ausência de pigmento	Normal	Transplante de fígado; ausência de resposta ao fenobarbital	Fenobarbital
Tratamento	Desnecessário	Nenhum	Desnecessário	Rato Gunn	
Modelo animal	Carneiro Corrediale da Nova Zelândia				

AD, autossômico dominante; AR, autossômico recessivo; BSP, bromossulfoftaleína; VB, vesícula biliar; UDP-glicuroniltransferase, uridina difosfato-glicuroniltransferase.
*Normalmente coproporfirina III, 75% do total.

CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA NÃO CONJUGADA

BILIRRUBINEMIA NÃO CONJUGADA

❑ **Causas**

- Destruição aumentada dos eritrócitos
  - Isoimunização (p. ex., incompatibilidade Rh, ABO ou de outros grupos sanguíneos)
  - Defeitos bioquímicos dos eritrócitos (p. ex., déficit de G6 PD, déficit de piruvato, déficit de hexoquinase, porfiria eritropoética congênita e alfa e gamatalassemias)
  - Defeitos estruturais dos eritrócitos (p. ex., esferocitose hereditária, eliptocitose hereditária, picnocitose infantil e *xerocitose*)
  - Hemólise fisiológica do recém-nascido
  - Infecção.

ICTERÍCIA FISIOLÓGICA

❑ **Definição**

Hiperbilirrubinemia não conjugada transitória (icterícia fisiológica) que ocorre em quase todos os recém-nascidos, em consequência de hemólise fisiológica.

❑ **Achados laboratoriais**

- No recém-nascido a termo normal, o nível sérico máximo de bilirrubina é, em média, de 6 mg/dl (≤ 12 mg/dl dentro da faixa fisiológica) durante o segundo ao quarto dias de vida e, em seguida, cai rapidamente para aproximadamente 2,0 mg/dl no quinto dia (fase I da icterícia fisiológica). Declina lentamente para < 1,0 mg/dl do quinto ao décimo dias, mas pode levar até 1 mês para cair para níveis < 2 mg/dl (fase II da icterícia fisiológica). A fase I deve-se ao déficit da atividade da bilirrubina glicuroniltransferase hepática e a um aumento de seis vezes na carga de bilirrubina apresentada ao fígado. Nos recém-nascidos asiáticos e ameríndios norte-americanos, os níveis séricos máximos são, em média, aproximadamente o dobro (10 a 14 mg/dl) daqueles observados em recém-nascidos não asiáticos, e o *kernicterus* é mais frequente. Os níveis séricos de bilirrubina superiores a 5 mg/dl durante as primeiras 24 h de vida indicam a necessidade de pesquisa mais detalhada, devido ao risco de *kernicterus*
- Nas crianças de mais idade (e nos adultos), a icterícia torna-se clinicamente aparente quando os níveis séricos de bilirrubina alcançam > 2 mg/dl; entretanto, nos recém-nascidos, a icterícia clínica só se torna aparente quando os níveis séricos de bilirrubina são iguais ou superiores a 5 a 7 mg/dl; desse modo, apenas metade dos recém-nascidos a termo apresenta icterícia clínica durante os primeiros 3 dias de vida
- Nos recém-nascidos prematuros, o nível sérico máximo de bilirrubina é, em média, de 10 a 12 mg/dl e ocorre do quinto ao sétimo dias de vida. Os níveis séricos de bilirrubina podem não se normalizar até o trigésimo dia de vida. Indica-se uma pesquisa mais detalhada em todos os recém-nascidos prematuros que apresentam icterícia clínica, devido ao risco de *kernicterus* em alguns recém-nascidos de baixo peso, que apresentam níveis séricos de 10 a 12 mg/dl
- Em recém-nascidos pós-termo e em 50% dos recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), os níveis séricos de bilirrubina são inferiores a 2,5 mg/dl, e não se observa icterícia fisiológica. Quando as gestantes recebem fenobarbital ou fizeram uso de heroína, a icterícia fisiológica também é menos acentuada
- Quando uma gestante exibe hiperbilirrubinemia não conjugada, ocorrem níveis semelhantes no sangue do cordão umbilical; entretanto, quando a gestante apresenta hiperbilirrubinemia conjugada (p. ex., hepatite),

não são observados níveis semelhantes no sangue do cordão umbilical.

ICTERÍCIA NÃO FISIOLÓGICA

Deve-se investigar uma causa para a icterícia patológica subjacente nas seguintes situações:

- Níveis séricos de bilirrubina total superiores a 7 mg/dl durante as primeiras 24 h ou elevações superiores a 5 mg/dl/dia ou icterícia visível
- Níveis séricos máximos de bilirrubina total iguais ou superiores a 12,5 mg/dl em recém-nascidos a termo brancos ou negros, ou superiores a 15 mg/dl em lactentes hispânicos ou prematuros
- Níveis séricos de bilirrubina conjugada superiores a 1,5 mg/dl.

CAUSAS HEREDITÁRAIS E/OU CONGÊNITAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA NÃO CONJUGADA

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR (DÉFICIT HEREDITÁRIO DE GLICURONILTRANSFERASE)

- Doença autossômica recessiva familiar rara, causada por déficit congênito acentuado ou ausência de glicuroniltransferase, que conjuga a bilirrubina em glicuronídio de bilirrubina nas células hepáticas (o equivalente é o rato Gunn homozigoto).

❑ Achados laboratoriais

- Ver Tabela 10.14.

Tipo I

Histologia: a biopsia hepática é normal.

Principais exames laboratoriais: os níveis séricos de bilirrubina não conjugada estão aumentados; o aumento aparece no primeiro ou no segundo dia de vida, alcança seu nível máximo de 12 a 45 mg/dl em 1 semana e persiste por toda a vida. Não há bilirrubina conjugada no soro nem na urina. As provas de função hepática estão normais. A BSP também está normal. O urobilinogênio fecal está muito baixo.

❑ Outras considerações

- Os pacientes sem tratamento frequentemente morrem de *kernicterus* em torno de 18 meses
- Os pais não ictéricos apresentam capacidade diminuída de formar conjugados de glicuronídio com mentol, salicilatos e tetra-hidrocortisona
- O tipo I deve ser sempre excluído quando houver níveis persistentes de bilirrubina não conjugada de 20 mg/dl depois de 1 semana de idade, na ausência de hemólise evidente e, sobretudo, após exclusão da icterícia da amamentação.

DOENÇA DE GILBERT

- Hiperbilirrubinemia não conjugada não hemolítica crônica, benigna, intermitente, familiar (autossômica dominante com penetrância incompleta), com aumentos evanescentes de bilirrubina sérica não conjugada, que costuma ser descoberta em exames laboratoriais de rotina; causada por defeito no transporte e na conjugação da bilirrubina não conjugada
- A icterícia costuma ser acentuada por gravidez, febre, exercícios físicos e uso de várias substâncias e fármacos, como álcool etílico e anovulatórios orais
- Raramente identificada antes da puberdade
- Pode ser discretamente sintomática; a prevalência é de 3 a 7% na população total.

ICTERÍCIA NEONATAL: ICTERÍCIA DO LEITE MATERNO

- Consequente ao pregnanediol existente no leite materno, que inibe a atividade da glicuroniltransferase.

❑ Achados laboratoriais

- Hiperbilirrubinemia não conjugada grave. Desenvolve-se em 1% dos recém-nascidos que recebem leite materno entre o quarto e o sétimo dias de vida. Pode alcançar um nível máximo de 15 a 25 mg/dl na segunda à terceira semana; em seguida, desaparece gradualmente dentro de 3 a 10 semanas em todos os casos. Se o aleitamento materno for interrompido, os níveis séricos de bilirrubina caem rapidamente para 2 a 6 mg/dl em 2 a 6 dias, podendo aumentar novamente se o aleitamento materno for reinstituído; quando interrompido por 6 a 9 dias, os níveis séricos de bilirrubina tornam-se normais
- Não existem outras anormalidades
- Não ocorre *kernicterus*.

SÍNDROME DE LUCEY-DRISCOLL (HIPERBILIRRUBINEMIA FAMILIAR TRANSITÓRIA NEONATAL)

- Esta síndrome é causada pela existência de algum fator no soro materno durante o último trimestre de gravidez que inibe a atividade da glicuroniltransferase; desaparece, aproximadamente, 2 semanas após o parto
- Os recém-nascidos apresentam hiperbilirrubinemia não conjugada não hemolítica grave, habitualmente igual ou inferior a 20 mg/dl, durante as primeiras 48 h de vida, bem como um elevado risco de *kernicterus*.

DOENÇA DE WILSON

- Defeito autossômico recessivo, que compromete a excreção de cobre pelo fígado, podendo causar seu acúmulo no fígado e no cérebro, com consequente cirrose, doença neuropsiquiátrica e pigmentação da córnea
- O gene heterozigoto para doença de Wilson ocorre em 1 em cada 200 indivíduos na população geral; 10% dessas pessoas apresentam níveis séricos diminuídos de ceruloplasmina; o cobre hepático não está aumentado (< 250 µg/g de tecido hepático seco). Os níveis séricos de cobre e de ceruloplasmina e o nível urinário de cobre são inadequados para detectar o estado heterozigoto
- O gene homozigoto (doença de Wilson clínica) ocorre em 1 em cada 200.000 indivíduos na população geral
- A biopsia hepática não pode revelar nenhuma anormalidade, ou pode demonstrar alterações gordurosas moderadas a acentuadas com ou sem fibrose, ou cirrose micronodular-macronodular mista ativa ou inativa.

❑ Achados laboratoriais

- As provas de função hepática podem não estar anormais, dependendo do tipo e da gravidade da doença. Nos pacientes que apresentam hepatite fulminante aguda, a doença de Wilson é sugerida se forem detectados níveis séricos desproporcionalmente baixos de ALP e elevação relativamente discreta da AST e ALP. A ALP costuma estar diminuída; uma razão ALP/bilirrubina de < 2,0 é considerada como achado que diferencia a doença de Wilson como causa de insuficiência hepática fulminante com S/E = 100%/100%
- O *cobre radioativo* na ceruloplasmina está significativamente reduzido em comparação com heterozigotos ou indivíduos normais. Administra-se Cu^{64} por via IV ou VO, e a concentração sérica obtida é representada graficamente com relação ao tempo. O Cu^{64} sérico desaparece em 4 a 6 h e, em seguida, reaparece nos indivíduos sem doença de Wilson; esse reaparecimento secundário não ocorre na doença de Wilson, visto que o Cu^{64} na ceruloplasmina está diminuído. Trata-se de um teste útil quando a biopsia

hepática está contraindicada, porém é raramente usado desde o advento da biopsia hepática transjugular. Pode-se utilizar a espectroscopia de massa em lugar do cobre radioativo

- O agente quelante (p. ex., D-penicilamina) induz excreção urinária de cobre de 2 a4 mg/dia.

❑ Outras condições

- Deve-se descartar o diagnóstico em todo paciente portador de hepatite com sorologia negativa para hepatite viral, hemólise Coombs-negativa (devido ao cobre liberado dos hepatócitos necróticos) ou sintomas neurológicos para possibilitar um diagnóstico e tratamento precoces da doença de Wilson.

Leitura sugerida

Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19:157.

TRAUMATISMO

- Pode consistir em laceração, hematoma ou vascular.

❑ Achados laboratoriais

- *Principais exames laboratoriais*: os níveis séricos de LDH estão frequentemente aumentados (> 1.400 unidades) nas 8 a 12 h seguintes à lesão significativa. O choque em consequência de qualquer lesão também pode aumentar os níveis de LDH. Geralmente, outras enzimas séricas e provas de função hepática não são úteis.

[†]Pode causar principalmente esteatose microvesicular, devido à função mitocondrial deficiente.
*Pode causar principalmente esteatose macrovesicular, devido ao desequilíbrio na síntese hepática e exportação de lipídios.
[++]Pode causar principalmente acúmulo de fosfolipídios nos lisossomos.

CAPÍTULO 11

Doenças Endócrinas

Hongbo Yu

Este capítulo focaliza os seis grupos de distúrbios endócrinos com base nos sistemas de órgãos: diabetes melito e os distúrbios da glândula tireoide, das glândulas suprarrenais, distúrbios gonadais, da glândula hipófise, das glândulas paratireoides e do metabolismo mineral. As doenças de cada sistema de órgãos são comentadas de acordo com os quadros clínicos e/ou achados laboratoriais. O diagnóstico diferencial, a investigação laboratorial e os exames de imagem também são apresentados. O hipogonadismo masculino é apresentado no Capítulo 3, Distúrbios do Sistema Geniturinário.

Os princípios gerais no diagnóstico de doenças endócrinas incluem os seguintes elementos:

- Testes de estimulação devem ser realizados se houver a suspeita de hipofunção, enquanto os testes de supressão são solicitados em caso de suspeita de hiperfunção.

- Os testes de supressão atuam nas glândulas normais, mas não interferem na secreção autônoma.
- O preparo do paciente é especialmente importante nos estudos de hormônios porque os resultados são substancialmente influenciados por muitos fatores, tais como estresse, posição do corpo, jejum, horário do dia, dieta precedente e terapia farmacológica. Todos estes elementos devem ser anotados na requisição do exame e conversados com a equipe do laboratório antes da solicitação do mesmo.
- É essencial providenciar o transporte apropriado e oportuno para o laboratório de análises e o preparo da amostra.
- Nenhum exame isolado reflete de modo adequado o estado endócrino em todas as condições.
- Em casos de hipofunção de múltiplas glândulas, deve-se avaliar a hipófise.



DIABETES MELITO

❑ Definição

O termo diabetes melito (DM) descreve um grupo de distúrbios do metabolismo dos carboidratos que compartilham a hiperglicemia como manifestação clínica. O DM está associado ao comprometimento absoluto ou relativo da secreção de insulina, com graus variáveis de resistência periférica à ação da insulina.

❑ Visão geral

O DM acomete aproximadamente 5% da população mundial e 8% da população dos EUA. É a quarta principal causa de morte neste país. Das estimadas 18 milhões de pessoas com DM primário nos EUA, 90 a 95% têm DM do tipo 2.

❑ Tipos e classificação

A classificação recente enfatiza o processo fisiopatológico subjacente, em vez de descrições fundamentadas em idade por ocasião do aparecimento do quadro clínico ou no tipo de tratamento.

1. Tipo 1: imunomediado, resulta em deficiência absolta de insulina.
2. Tipo 2: deficiência relativa de insulina consequente a anormalidades da secreção e da ação da insulina. Os níveis de insulina são suficientes para evitar cetose e mobilização de lipídios.
3. Diabetes gestacional: diagnosticado durante a gravidez. Apenas 2% das pacientes com diabetes gestacional permanecem diabéticas após o parto; 40% das pacientes apresentam DM franco no decorrer de 15 anos, mais frequentemente do tipo 2, mas ocasionalmente do tipo 1.
4. Tipos específicos de DM:
   a. Defeitos genéticos da função das células betapancreáticas.
   b. Defeitos genéticos na ação da insulina.
   c. Doenças do pâncreas exócrino, tais como pancreatite, traumatismo, pancreatectomia, neoplasia, fibrose cística (FC), hemocromatose e pancreatopatia fibrocalculosa.
5. Associado a endocrinopatias (ou seja, síndrome de Cushing), fármacos (ou seja, corticosteroides) ou substâncias químicas.

❑ Quando suspeitar?

O DM pode manifestar-se de modo agudo ou insidioso, dependendo do grau de deficiência de insulina, assim como do nível de estresse fisiológico concomitante. Os pacientes com os seguintes sinais e sintomas devem ser avaliados:

1. Manifestações clássicas de hiperglicemia, tais como sede, poliúria, perda ponderal, borramento visual.
2. Achado fortuito de hiperglicemia ou intolerância conhecida à glicose.
3. Complicações do DM, tais como proteinúria, neuropatia, complicações cardiovasculares e retinopatia.
4. Evidências de desidratação, hipotensão ortostática, confusão ou coma.

❑ Rastreamento do diabetes melito

A. Quando não há manifestações específicas

O rastreamento rotineiro do DM do tipo 1 não é preconizado visto que não existe consenso com relação ao tratamento da fase assintomática do DM do tipo 1.

Todavia, a American Diabetes Association (ADA) recomenda, no caso do DM do tipo 2, o rastreamento de DM ou de pré-diabetes em todos os adultos com índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 25 kg/m^2 e um ou mais fatores de risco adicionais de DM (ver texto subsequente neste capítulo). No caso dos indivíduos sem fatores de risco, o rastreamento deve começar aos 45 anos de idade. A determinação da glicose plasmática em jejum é o exame de rastreamento, visto que é mais rápido, mais fácil de realizar, mais conveniente, aceitável pelos pacientes e menos dispendioso.

B. Fatores de risco para DM

1. Idade igual ou superior a 45 anos.
2. Sobrepeso (índice de massa corporal ≥ 25 kg/m^2).
3. História familiar de DM em um parente de primeiro grau.
4. Inatividade física habitual.
5. Pertencer a um grupo racial ou étnico e alto risco (p. ex., afro-americano, hispânico, indígena norte-americano, norte-americanos de ascendência asiática e ascendência das Ilhas do Pacífico).
6. História pregressa de ter dado à luz a um feto com mais de 4,1 kg ou de DM gestacional.
7. Hipertensão arterial (pressão arterial ≥ 140/90 mmHg).
8. Dislipidemia definida como concentração sérica de HDL-colesterol (colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade) ≤ 35 mg/dℓ (0,9 mM) e/ou concentração sérica de triglicerídios ≥ 250 mg/dℓ (2,8 mM).
9. Identificação prévia de comprometimento da tolerância à glicose ou de alteração da glicemia de jejum.
10. Síndrome do ovário policístico.
11. História pregressa de doença vascular.

❑ Como confirmar o diagnóstico

Critérios da ADA para o diagnóstico de diabetes melito:

a. Manifestações clínicas de diabetes melito e uma glicose plasmática aleatória ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mM). A amostra aleatória é definida como aquela coletada a qualquer momento do dia sem levar em conta o tempo transcorrido desde a última refeição. As manifestações clínicas clássicas do DM incluem poliúria, polidipsia e perda ponderal inexplicada.

   Ou

b. Glicose plasmática em jejum ≥ 126 mg/dℓ (7,0 mM). O jejum é definido como a ausência de aporte calórico durante pelo menos 8 h.

   Ou

c. Glicose plasmática 2 h após refeição ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mM) durante um teste oral de tolerância à glicose (TOTG). O exame deve ser realizado usando uma dose de glicose (equivalente a 75 g de glicose anidra ou dextrosol dissolvidos em água).

   Ou

d. Hemoglobina glicosilada A1C (HbA1C) ≥ 6,5%. Em 2010, a ADA acrescentou outro critério ao diagnóstico de DM. O exame complementar deve ser realizado usando um método certificado pelo NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) e padronizado segundo o ensaio de referência Diabetes Control and Complications Trial. Atualmente, os testes rápidos de HbA1C ainda não são acurados o suficiente para serem utilizados como fins diagnósticos. A hemoglobina glicosilada é uma ferramenta clínica extremamente valiosa tanto para o diagnóstico quanto para o manejo dos pacientes diabéticos. A HbA1C tem uma vida de aproximadamente 90 dias, portanto, sua determinação fornece informações sobre o controle glicêmico durante um período de 3 meses. Todavia, se os eritrócitos do paciente apresentarem tempo de sobrevida anormal, o valor da HbA1C deixa de ser fidedigno. O valor da HbA1C será falsamente baixo nos pacientes com anemias hemolíticas e estará falsamente elevado nos pacientes com policitemia vera ou esplenectomizados. A HbA1C não pode ser empregada como índice confiável do controle glicêmico em pacientes com hepatopatias crônicas

por causa do aumento da renovação eritrocitária.

Quando não existe hiperglicemia inequívoca, o diagnóstico do DM tem de ser confirmado no dia seguinte pela determinação de um dos três critérios (b, c e d). Contudo, nos pacientes sintomáticos com níveis sanguíneos de glicose ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mM) ou naqueles com cetonúria e manifestações francas de DM do tipo 1, o diagnóstico é confirmado e não se torna mais necessário solicitar outros exames.

Os pacientes com condições pré-diabéticas (Tabela 11.1) devem ser orientados com relação à redução do próprio risco de doenças macrovasculares (abandono do tabagismo, uso de ácido acetilsalicílico, dieta e atividade física), ter aferida a pressão arterial e determinados os níveis séricos de lipídios. Além disso, esses pacientes devem ser encorajados a modificar seu estilo de vida e reduzir o peso corporal.

❑ Complicações

A investigação das complicações do DM deve ser realizada rotineiramente nos pacientes diabéticos:

A. Exame oftalmológico de rotina.
B. Exame rotineiro dos pés.
C. Pesquisa de microalbuminúria.
D. Rastreamento de coronariopatia.

Complicações agudas

A hiperglicemia excessiva e prolongada associada ao DM não controlado pode provocar desequilíbrio hidreletrolítico potencialmente fatal.

A. *Cetoacidose diabética* (mais frequentemente no DM do tipo 1, embora também ocorra no DM do tipo 2): a deficiência absoluta de insulina leva à ação irrestrita dos hormônios contrarreguladores, inclusive o glucagon, no fígado, no tecido adiposo e nos músculos. O resultado final é gliconeogênese e lipólise significativas.
   a. *Sinais e sintomas*
      1. Desidratação, hálito cetônico (com cheiro de fruta), hipotensão ortostática, taquipneia, taquicardia, dor abdominal, náuseas, vômitos e confusão.
      2. História pregressa de doenças bacterianas ou virais, traumatismo ou estresse emocional.
   b. *Achados laboratoriais*
      1. Hiperglicemia (geralmente ≥ 300 mg/dℓ), glicosúria, cetonemia e cetonúria; bicarbonato baixo, elevação da ureia sanguínea, elevação da creatinina sérica, pH habitualmente inferior a 7,3.
      2. Diminuição das concentrações corporais totais de potássio e fósforo. Os níveis séricos podem ser normais por causa de acidose e desvios para o espaço extracelular.

B. *Coma não cetótico hiperglicêmico hiperosmolar*: hiperglicemia em pacientes com DM do tipo 2 pode resultar em coma hiperosmolar. O grau de hiperglicemia e desidratação é, com frequência, muito maior do que nos pacientes com DM do tipo 1.
   a. *Sinais e sintomas*
      1. Geralmente, ocorre em pacientes idosos com redução da capacidade de obter água; precipitado por doenças ou uso de fármacos/drogas.
      2. Comprometimento do estado mental, coma.
      3. Desidratação.

Tabela 11.1 Limiares diagnósticos do diabetes melito e das condições pré-diabéticas.

Categoria	Glicose plasmática em jejum	Glicose plasmática 2 h após refeição	Hemoglobina glicosilada (HbA1C)
Normal	< 100 mg/dℓ (5,6 mM)	< 140 mg/dℓ (7,8 mM)	< 5,7 %
Comprometimento da glicemia em jejum	100 a 125 mg/dℓ (5,6 a 5,9 mM)		
Comprometimento da tolerância à		140 a 199 mg/dℓ (7,8 a 11,0 mM)	

glicose			
Risco aumentado			5,7 a 6,4%
Diabetes melito	≥ 126 mg/dℓ (7,0 mM)	≥ 200 mg/dℓ (11,1 mM)	≥ 6,5 %

b. *Achados laboratoriais*
   1. Hiperglicemia (glicose frequentemente ≥ 600 mg/dℓ).
   2. Osmolaridade sérica frequentemente ≥ 320 mOsm/kg.
   3. Bicarbonato permanece ≥ 15 mEq/ℓ.
   4. pH permanece ≥ 7,3.

Complicações crônicas

A. Microvasculopatia
   a. Nefropatia diabética
      1. O DM é a causa mais comum de doença renal em estágio terminal nos países ocidentais.
      2. De 20 a 30% dos pacientes diabéticos apresentarão evidências de nefropatia.
      3. A evidência mais precoce de nefropatia é o aparecimento de níveis baixos de albumina (30 mg/dia ou 20 µg/minuto) na urina, a denominada microalbuminúria.
      4. Oitenta por cento dos pacientes com DM do tipo 1 e 20 a 40% dos pacientes com DM do tipo 2 que apresentam microalbuminúria evoluem para nefropatia franca (≥ 300 mg/dia ou 20 µg/minuto) em um período de 10 a 15 anos se não forem tratados.
      5. Desses pacientes que evoluem para nefropatia franca, a doença renal em estágio terminal pode ser esperada em 75% dos indivíduos com DM do tipo 1 e em 20% das pessoas com DM do tipo 2 no decorrer de 20 anos.
   b. Retinopatia e neuropatia

B. Macrovasculopatia e aterosclerose vascular também são complicações importantes do DM.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. W*illiams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

Laffel L, Svoren B. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescentes. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Levitsky LL, Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. In: Rose B, (ed). UpToDate, Waltham, MA: *UpToDate*, Inc.; 2009.

McCulloch DK. Diagnosis of diabetes mellitus. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

McCulloch DK. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

McCulloch DK. Screening for diabetes mellitus. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.



DISTÚRBIOS DA TIREOIDE

TIREOTOXICOSE/HIPERTIREOIDISMO

❑ Definição

A tireotoxicose consiste nas manifestações fisiológicas de concentrações excessivas dos hormônios tireoidianos

circulantes. O termo hipertireoidismo é reservado para as condições que resultam da produção exagerada e persistente do hormônio pela própria tireoide. A tireotoxicose pode ser causada por hipertireoidismo ou hormônio tireoidiano exógeno, iatrogênico ou autoadministrado.

❑ Visão geral

As manifestações clínicas da tireotoxicose não são muito dependentes de sua causa. Todavia, o distúrbio responsável pela tireotoxicose pode exercer outros efeitos. A forma mais frequente é a doença de Graves, representando 70 a 80% dos casos.

❑ Causas comuns

1. Doença de Graves (bócio tóxico difuso) é a condição prototípica de hipertireoidismo autoimune. A prevalência é de aproximadamente 1 a 2% nas mulheres, enquanto nos homens é cerca de $^{1}/_{10}$ desse percentual. Com frequência, os pacientes têm uma história familiar de disfunção tireoidiana (hipertireoidismo ou hipotireoidismo). A doença de Graves pode ser acompanhada por orbitopatia e oftalmopatia infiltrativa. Nos pacientes e em seus familiares, existe uma frequência aumentada de outros distúrbios autoimunes, tais como diabetes melito, anemia perniciosa e miastenia gravis. A captação de iodo radioativo (RAIU) está, tipicamente, elevada, a menos que o paciente tenha sido exposto a muito iodo ou recebido, em uma situação aguda, uma dose grande de glicocorticoide. Os autoanticorpos circulantes específicos da doença de Graves são direcionados contra o receptor do hormônio tireoestimulante (TSH) e podem ser medidos diretamente.
2. O bócio multinodular tóxico (BMT) é um distúrbio no qual o hipertireoidismo é decorrente de um bócio multinodular, geralmente de longa data. De modo geral, a produção exagerada de hormônio tireoidiano é inferior à observada na doença de Graves e quase nunca é acompanhada por oftalmopatia infiltrativa. A determinação dos níveis séricos de TSH deve ser realizada uma vez ao ano em todos os pacientes com bócio multinodular tóxico.
3. O adenoma tóxico é, de modo geral, causado por um adenoma único que, algumas vezes, é denominado nódulo tóxico ou nódulo solitário hiperfuncionante. Com frequência, o paciente apresenta TSH suprimido e a cintigrafia de tireoide mostra uma área localizada de acúmulo de iodo radioativo.
4. Hipertireoidismo induzido por gonadotropina coriônica pode ser fisiológico durante a gravidez (tireotoxicose gestacional transitória) ou associado a tumores trofoblásticos.
5. Hipertireoidismo induzido por iodo. A administração de iodo suplementar em indivíduos com deficiência endêmica de iodo pode resultar em hipertireoidismo iodo-induzido. A amiodarona, um agente antiarrítmico, é o fármaco que mais frequentemente é associado à tireotoxicose induzida por iodo.
6. A tireoidite autoimune (de Hashimoto) pode estar associada à tireotoxicose transitória, que é provocada por degradação das células tireoidianas, e as manifestações de hipertireoidismo são de instalação súbita e curta duração.
7. A tireoidite subaguda é um distúrbio inflamatório agudo da glândula tireoide, o qual é causado direta ou indiretamente por uma infecção viral. Os sinais e sintomas de febre, mal-estar e dolorimento no pescoço frequentemente obscurecem as manifestações de hipertireoidismo. Os achados característicos consistem em tireoide dolorosa à palpação, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e RAIU baixa.
8. O aporte exagerado de hormônio tireoidiano pode ser iatrogênico ou factício. O achado de níveis séricos de tireoglobulina baixos, em vez de elevados em um paciente com manifestações tireotóxicas e RAIU baixa, é muito sugestivo de ingestão de hormônio exógeno (ao contrário de hiperfunção tireoidiana).
9. A “tempestade tireoidiana” (hipertireoidismo acelerado) representa uma exacerbação extrema da tireotoxicose. Trata-se de uma complicação grave, embora incomum, com uma taxa de mortalidade de 10 a 75%. As manifestações incluem febre alta, taquicardia acentuada, arritmias cardíacas, tremores e alteração do estado mental.
10. Hipertireoidismo subclínico (leve) é a situação na qual não há sinais ou sintomas de tireotoxicose, mas os níveis séricos de TSH são subnormais apesar das concentrações séricas normais de hormônio tireoidiano livre. O diagnóstico demanda o achado de vários resultados subnormais de TSH com intervalos de alguns meses.

11. Excreção ectópica de hormônios tireoidianos pelo ovário (*struma ovarii*).

❑ Quando suspeitar?

Os sinais e sintomas de tireotoxicose incluem:

1. Ansiedade, labilidade emocional, nervosismo e irritabilidade.
2. Intolerância ao calor e aumento da perspiração.
3. Perda ponderal apesar do apetite normal ou aumentado.
4. Tremor, palpitações, taquicardia, fraqueza da musculatura proximal e exoftalmia.
5. Oligomenorreia nas mulheres, enquanto os homens apresentam ginecomastia e disfunção erétil.

❑ Achados laboratoriais

A disponibilidade de ensaios sensíveis e confiáveis para determinação dos níveis séricos de TSH e tiroxina livre (T4) tornou o diagnóstico laboratorial de hipertireoidismo muito mais confiável (Figura 11.1).

- A determinação dos níveis séricos de T4 é o teste de rastreamento mais custo-efetivo. Se o valor for normal, é muito improvável que o paciente tenha hipertireoidismo. No hipertireoidismo, os níveis séricos de TSH são inferiores ao normal e, com frequência, inferiores a 0,1 µUI/mℓ. Os níveis séricos de TSH permanecem diminuídos durante muitos meses nos pacientes com hipertireoidismo tratados, portanto, os níveis dos hormônios tireoidianos refletem de modo mais acurado a situação clínica.
- Os níveis séricos de T4 livre são importantes para confirmar e determinar o grau de hipertireoidismo em um paciente com níveis séricos de TSH.
- De modo geral, os níveis séricos de T4 estão elevados no hipertireoidismo. A avaliação dos níveis séricos de T3 é importante para determinar a intensidade do hipertireoidismo e monitorar a resposta ao tratamento.
- A RAIU está, com frequência, elevada na doença de Graves. Todavia, a acurácia diagnóstica da RAIU no hipertireoidismo não se aproxima da acurácia diagnóstica da associação da determinação do TSH sérico e da T4 livre. Portanto, a determinação da RAIU não é útil no diagnóstico de doença de Graves, mas é valiosa na exclusão de tireotoxicose que não é causada por hipertireoidismo. Valores muito baixos de RAIU associados à tireotoxicose são muito sugestivos de tireotoxicose factícia, tecido tireoidiano ectópico, tireoidite subaguda ou fase tireotóxica de tireoidite autoimune.
- Autoanticorpos contra receptores de tireotropina são encontrados em 70 a 100% dos pacientes com doença de Graves. A determinação desses autoanticorpos não é, em geral, necessária para confirmar o diagnóstico, mas pode ajudar no prognóstico porque é improvável que os pacientes com títulos elevados que não diminuem com a medicação antitireoidiana entrem em remissão. A determinação dos títulos de autoanticorpos contra os receptores de tireotropina é importante durante a gravidez porque títulos elevados no final dela estão correlacionados com risco elevado de hipertireoidismo neonatal.

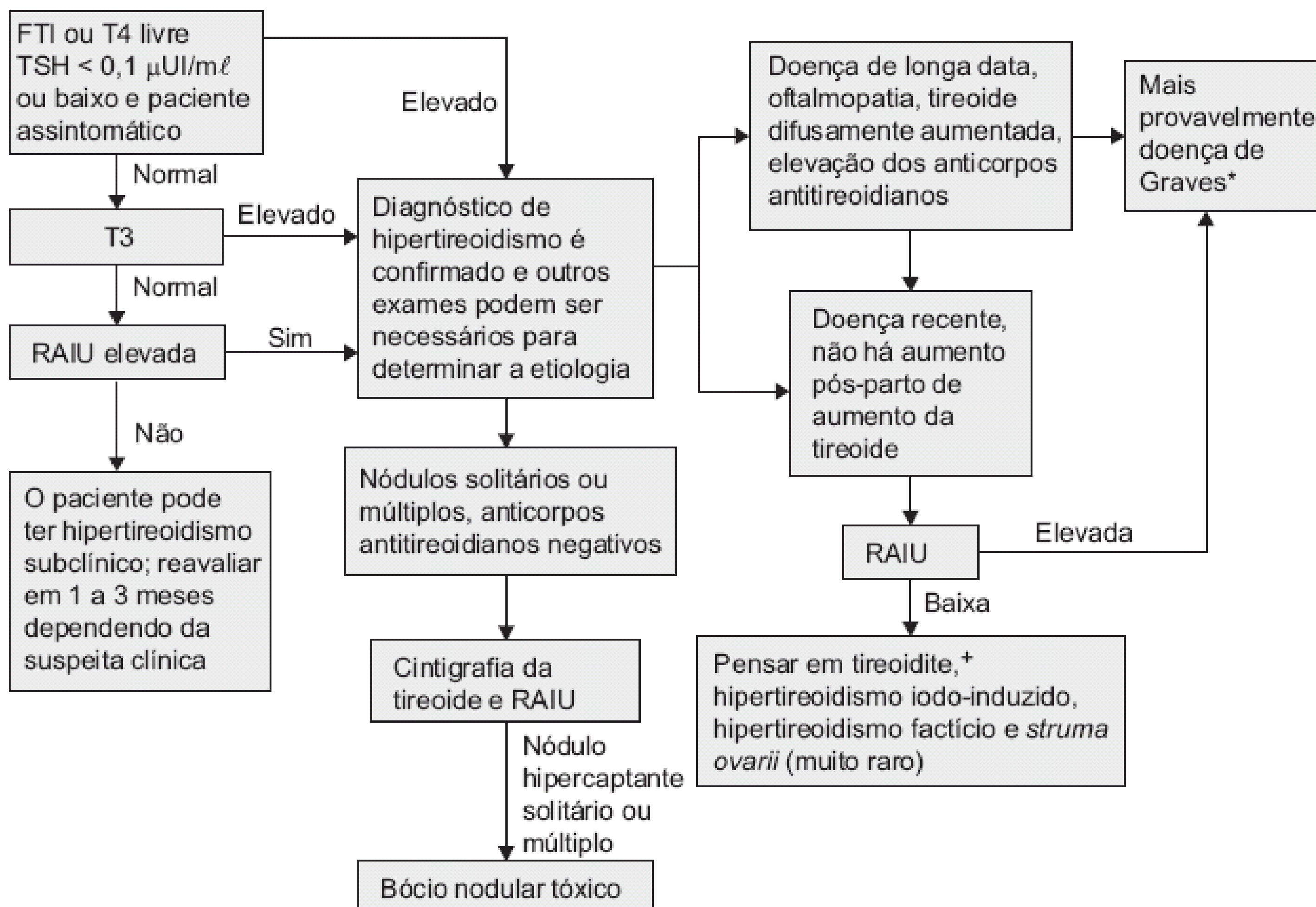


Figura 11.1 Algoritmo para diagnóstico de hipertireoidismo. *A doença de Graves pode ser confirmada pela determinação de anticorpos antitireoidianos. +Suspeitar de tireoidite pós-parto se o quadro ocorrer nos 6 meses seguintes ao parto, de tireoidite subaguda se associada à dor à palpação da tireoide e manifestações sistêmicas e de tireoidite silenciosa se isso não ocorrer. T4, tiroxina; FTI, índice de tiroxina livre; RAIU, captação de iodo radioativo; T3, tri-iodotironina; TSH, hormônio tireoestimulante.

- Níveis anormais de TSH também podem ser encontrados em várias doenças não tireoidianas. A determinação simultânea de TSH e T4 livre auxilia na avaliação dos diagnósticos diferenciais.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L *et al*. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11 th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

Ross DS. Diagnosis of hyperthyroidism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Ross DS. Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

HIPOTIREOIDISMO

❑ Definição

O hipotireoidismo é uma condição na qual a concentração de hormônios no corpo é inferior ao normal.

❑ Visão geral

O diagnóstico de hipotireoidismo fundamenta-se sobretudo em exames laboratoriais por causa da falta de especificidade das manifestações clínicas típicas. A prevalência de hipotireoidismo é de aproximadamente 5% em adultos e de 15% nas mulheres com mais de 65 anos de idade. O hipotireoidismo é menos comum em homens, com uma incidência 5 a 8 vezes menor. É muito mais comum que o hipertireoidismo e, em geral, tratado facilmente com

reposição de hormônio tireoidiano. Hoje em dia, existe a hipótese de que o hipertireoidismo autoimune (doença de Graves) e o hipotireoidismo (tireoidite de Hashimoto) representam dois extremos de um espectro de doença autoimune da tireoide.

❑ Causas comuns

I. Hipotireoidismo primário

   A. A tireoidite de Hashimoto é a causa mais frequente de hipotireoidismo em regiões do planeta nas quais o iodo da dieta é suficiente. De modo geral, manifesta-se como bócio e/ou hipotireoidismo, e a instalação do bócio é gradativa. O diagnóstico de tireoidite de Hashimoto é confirmado pelo achado de autoanticorpos antitireoidianos, inclusive anticorpo contra a peroxidase tireoidiana (TPO) e anticorpo antitireoglobulina.

   B. Iatrogênico: tireoidectomia e terapia com iodo radioativo ou irradiação externa para tratamento de carcinoma, hipertireoidismo ou bócio podem resultar em hipotireoidismo.

   C. A deficiência de iodo (bócio endêmico) quase sempre ocorre em regiões ambientais de iodo. A incidência de bócio endêmico foi substancialmente reduzida pela iodação do sal de cozinha.

   D. Medicamentos: tioamidas, lítio, amiodarona, interferona e interleucina 2 (IL-2).

   E. Doenças infiltrativas, como tireoidite fibrosa, hemocromatose e sarcoidose.

   F. O hipotireoidismo transitório é definido como um período de redução das concentrações séricas de T4 livre associada a níveis de TSH suprimidos, normais ou elevados, que acabam sendo seguidos por um estado eutireóideo. Esse tipo de hipotireoidismo ocorre, em geral, no contexto clínico de tireoidite subaguda (pós-viral), tireoidite linfocítica (indolor) ou tireoidite pós-parto.

   G. Agenesia congênita da tireoide, disgenesia da tireoide ou defeito na síntese de hormônios.

   H. O hipotireoidismo subclínico é definido como concentração sérica normal de T4 livre e concentração sérica discretamente elevada de TSH. Esses pacientes, de modo geral, apresentam manifestações inespecíficas e uma proporção substancial deles acaba evoluindo para hipotireoidismo franco

II. As formas secundária e terciária de hipotireoidismo consistem no hipotireoidismo induzido por deficiência de TSH ou do hormônio liberador de tireotropina (TRH). Esses tipos de hipotireoidismo são muito menos comuns que o hipotireoidismo primário, com as manifestações clínicas sendo habitualmente mais brandas do que as deste último.

III. Resistência generalizada ao hormônio tireoidiano.

❑ Quando suspeitar?

Os sinais e sintomas de hipotireoidismo incluem:

1. Fadiga, ganho ponderal, depressão e intolerância ao frio.
2. Pele ressecada, cabelo quebradiço, constipação intestinal e câibras musculares.
3. Hipermenorreia em mulheres.
4. O aumento das dimensões da tireoide (bócio), a tumefação da face e das mãos (mixedema) e o retardo da fase de relaxamento do reflexo aquileu.
5. O hipotireoidismo em lactentes e crianças resulta em retardo do desenvolvimento mental e do crescimento. O hipotireoidismo grave no primeiro ano de vida é denominado cretinismo.
6. O coma mixematoso ocorre nos pacientes com hipotireoidismo grave e de longa data, manifestando-se como bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva, hipotermia, hipoventilação e íleo paralítico. Trata-se de uma condição incomum, embora potencialmente fatal se não for detectada e tratada imediatamente.
7. Deve-se suspeitar de hipotireoidismo secundário e terciário nos pacientes com doença hipotalâmica ou hipofisária conhecida, nos que apresentarem uma massa hipofisária ou naqueles com outros déficits hormonais.

❑ Achados laboratoriais (Figura 11.2)

■ A confirmação laboratorial do diagnóstico de hipotireoidismo consiste na determinação das concentrações séricas de TSH e T4 livre. O hipotireoidismo caracteriza-se por concentrações séricas elevadas de TSH e

concentrações séricas baixas de T4 livre. O hipotireoidismo secundário é definido por concentrações séricas baixas de TSH assim como concentrações séricas baixas de T4.

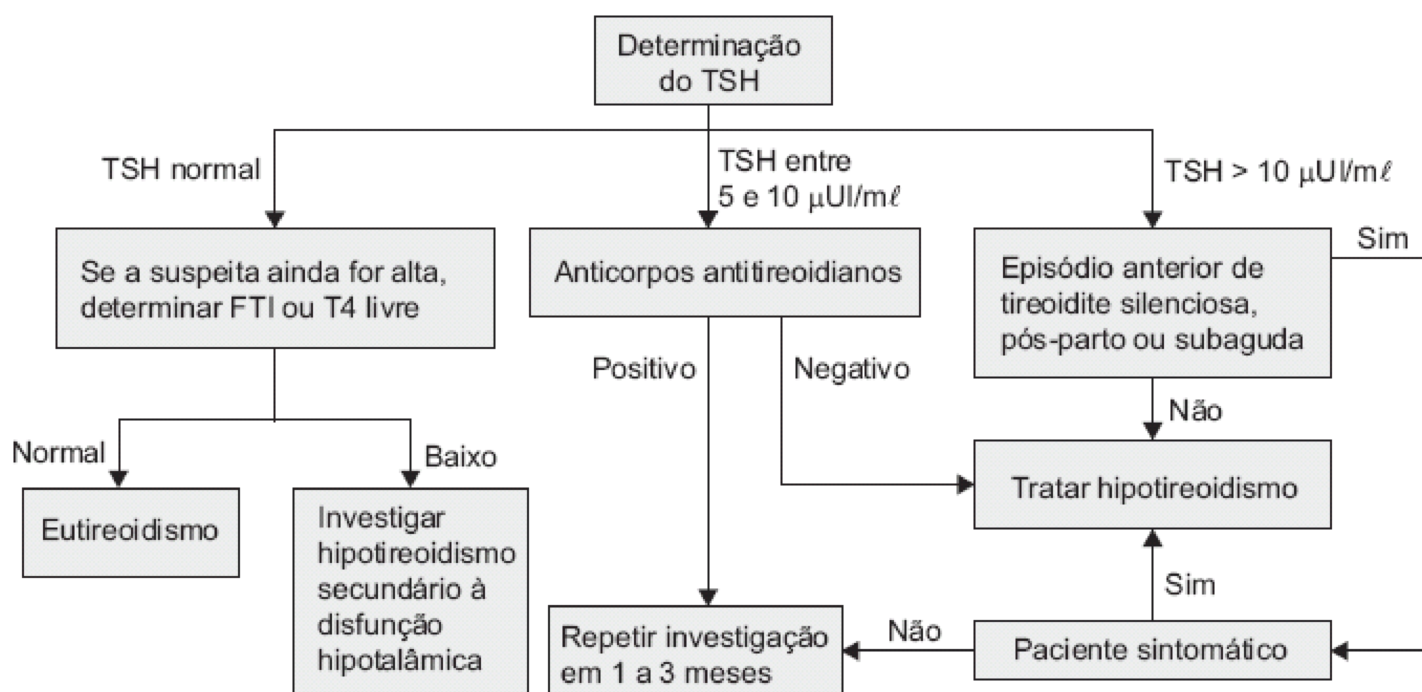


Figura 11.2 Algoritmo para o diagnóstico de hipotireoidismo. T4, tiroxina; FTI, índice de tiroxina livre; TSH, hormônio tireoestimulante.

- De modo geral, T4 total, RAIU e índice de T4 livre estão diminuídos no hipotireoidismo, contudo, são exames menos sensíveis que a determinação das concentrações séricas de TSH e T4 livre.
- Anticorpos antiperoxidase tireoidiana (TPO) são encontrados em quase todos os pacientes com a doença de Hashimoto e suas variantes, em 70% dos pacientes com a doença de Graves e em um número menor com vários outros distúrbios tireoidianos, como bócio multinodular, bócio não tóxico e carcinoma de tireoide.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L *et al*. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

Ross DS. Diagnosis of and screening for hypothyroidism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Ross DS. Subclinical hypothyroidism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

BÓCIO E NÓDULOS DA TIREOIDE

❑ Definição

O bócio consiste no aumento das dimensões da glândula tireoide. Pode ser classificado de diferentes maneiras. O bócio tóxico trata-se do bócio associado ao hipertireoidismo, enquanto o bócio não tóxico descreve o quadro de aumento da glândula tireoide associado a concentrações séricas normais ou baixas de hormônio tireoidiano.

Um nódulo de tireoide é definido com uma lesão bem definida na glândula tireoide, que é consequente ao crescimento focal anormal das células da tireoide.

❑ Visão geral

O aumento das dimensões da glândula tireoide e/ou a ocorrência de nódulos na tireoide são avaliados pelo médico quando o paciente percebe a alteração ou consistem em um achado incidental durante o exame físico ou no decorrer de um exame de imagem, como ultrassonografia (US) das artérias carótidas ou tomografia computadorizada (TC)

do pescoço.

A prevalência do bócio, difuso ou nodular, varia muito dependendo do consumo de iodo da população que reside em uma determinada região. Na população geral, uma prevalência de 4,6% foi relatada como sendo clinicamente detectada. Quando a ultrassonografia é empregada como exame de rastreamento, já foi descrita uma prevalência de bócio de até 30 a 50% de uma população de adultos não selecionada.

A importância clínica dos nódulos de tireoide está relacionada basicamente com a necessidade de descartar a possibilidade de câncer de tireoide, que representa 4 a 6,5% de todos os nódulos de tireoide em série não cirúrgicas. A meta diagnóstica é identificar de modo eficiente os pacientes que precisam de intervenção cirúrgica. Um nódulo solitário deve ser investigado com relação à malignidade, seja qual for o distúrbio tireoidiano subjacente.

❑ Causas comuns

I. O aumento difuso da glândula tireoide é observado nas seguintes condições:
   - ▼ Bócio tóxico difuso: doença de Graves; causa mais comum de hipertireoidismo endógeno
   - ▼ Bócio não tóxico (simples) difuso: deficiência relativa de hormônio tireoidiano
   - ▼ Tireoidite de Hashimoto
   - ▼ Defeito de organificação (anormalidade na incorporação de iodo aos precursores dos hormônios da tireoide)

II. Aumento nodular da glândula tireoide é encontrado nas seguintes situações:
   A. Nódulo sólido benigno
      - Nódulo hiperplásico (ou coloide)
      - Adenoma folicular.

   B. Tumores malignos
      - Carcinomas da tireoide, inclusive os tipos papilar, folicular, anaplásico e medular

      Os carcinomas papilar/folicular/anaplásico são oriundos das células epiteliais foliculares da tireoide. Os cânceres papilar e folicular são considerados cânceres diferenciados, e os pacientes com esses tumores são, com frequência, tratados de modo semelhante apesar das numerosas diferenças biológicas. A maioria dos cânceres anaplásicos (indiferenciados) parece ser proveniente de cânceres diferenciados.

      O carcinoma medular origina-se nas células C secretoras de calcitonina e podem ocorrer tanto na forma esporádica quanto na forma hereditária. A primeira (não hereditária) representa 80% dos casos e, em geral, é unilateral. Já a segunda representa 20% dos casos, habitualmente é multicêntrica e pode ser transmitida como entidade única e parte dos tipos 2A e 2B da neoplasia endócrina múltipla (NEM) e a não NEM múltipla.

      - Linfomas. A maioria dos linfomas primários de tireoide ocorre em pacientes com tireoidite autoimune crônica.

   C. O bócio multinodular pode ou não se acompanhar de tireotoxicose. Um estudo retrospectivo mostrou que o risco de processo maligno era semelhante nos pacientes com bócio multinodular e um ou mais nódulos dominantes e nos pacientes que apresentavam nódulo solitário. Assim sendo, o paciente com um nódulo dominante em um bócio multinodular deve ser investigado do mesmo modo que o indivíduo com nódulo solitário.

   D. Cisto simples.

❑ Quando suspeitar?

Como já foi mencionado, os nódulos de tireoide podem ser percebidos pelo paciente durante o autoexame ou pelo médico no transcorrer dos exames físicos de rotina. Além disso, deve-se suspeitar da existência de bócio ou nódulos de tireoide quando os pacientes apresentam os seguintes sinais e sintomas:

1. Dor, sensação de compressão ou plenitude no pescoço.
2. Rouquidão ou modificação da voz.

3. Dificuldade para deglutir.

❑ Achados laboratoriais (Figura 11.3)

1. As concentrações séricas de TSH devem ser determinadas em todos os pacientes com bócio ou nódulo de tireoide. Pode ser solicitado como exame de rastreamento de primeira linha. No bócio multinodular, as concentrações séricas de TSH encontram-se, habitualmente, normais ou nos limites inferiores da normalidade; raramente estão aumentadas.
2. O nível de calcitonina está aumentado em quase todos os pacientes com carcinoma medular, contudo, não é custo-efetivo nem necessário solicitar esse exame quando não existe suspeita clínica por causa da raridade da doença e da elevada frequência de resultados falso-positivos.
3. A determinação das concentrações séricas de anticorpo antiperoxidase tireoidiana e de anticorpo antitireoglobulina pode ajudar no diagnóstico de tireoidite autoimune crônica, sobretudo se as concentrações séricas de TSH estiverem elevadas.
4. A biopsia por aspiração com agulha fina (AAF) do nódulo é a avaliação mais custo-eficiente e mais tempo-eficiente. As taxas totais relatadas de sensibilidade e especificidade são superiores a 90% nas regiões iodo-suficientes. A biopsia por AAF deve ser realizada em todos os pacientes com nódulo solitário ou predominante em uma tireoide multinodular a menos que o TSH esteja suprimido, implicando em atividade autônoma e, portanto, baixa probabilidade de processo maligno.

❑ Exames de imagem (ver Figura 11.3)

1. A ultrassonografia deve ser solicitada para avaliar a morfologia e as dimensões do bócio. Além disso, é valiosa no rastreamento e acompanhamento de nódulos de tireoide que são difíceis de palpar. Em alguns pacientes, a ultrassonografia ajuda a direcionar a biopsia por AAF. Todavia, a ultrassonografia não consegue diferenciar nódulos benignos de malignos.
2. Cintigrafia da tireoide. A cintigrafia pode ser realizada com iodo 123 ou pertecnetato de tecnécio 99m. A maioria dos carcinomas não é eficiente na retenção e organificação do iodo, daí os carcinomas serem visualizados como nódulos hipocaptantes (“frios”). Infelizmente, a maioria dos nódulos benignos de tireoide também não concentra iodo e, portanto, é hipocaptante. A única situação na qual uma cintigrafia com iodo consegue descartar a possibilidade de processo maligno com razoável certeza é no caso de adenoma tóxico. O adenoma tóxico caracteriza-se por captação substancialmente aumentada, o assim chamado nódulo hipercaptante (“quente”), com ausência ou supressão significativa da captação no restante da glândula.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11ª ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

Ross DS. Clinical manifestations and evaluation of obstructive or substernal goiter. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Bócio

Difuso

TSH

Baixo

Investigar hipertireoidismo

Normal ou alto

Anticorpos antitireoidianos

Positivo

Tireoidite de Hashimoto

Se o aumento de tamanho persistir após reposição de hormônio tireoide, deve-se aventar BAAF para alguns pacientes

Negativo

Mais provável ser bócio simples; pensar em defeito de organificação

Assimétrico

Nódulo solitário ou nódulo predominante em BMN

Sim

TSH*

Baixo

Cintigrafia de tireoide para pesquisar nódulo hiperfuncionante

Não

Encaminhar para BAAF de tireoide

Sim

Nódulo autônomo com supressão do tecido remanescente

Sim

Tratar hipertireoidismo

Não

Nódulo autônomo⁺ na cintigrafia de supressão

Não

Sim

Acompanhar quanto ao aparecimento de hipertireoidismo

Normal

Não

TSH

Normal

Cintigrafia de tireoide mostra nódulo hipofuncionante

Sim

Não

BMN

Anormal

Investigar e tratar disfunção da tireoide

Figura 11.3 Algoritmo para o diagnóstico de bócio e nódulos de tireoide. *Incluir determinação das concentrações séricas de calcitonina se houver história familiar de câncer medular da tireoide ou neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEN2). ⁺Autonomia é definida como a capacidade de concentrar o iodo radioativo apesar da supressão do TSH. BAAF, biopsia por aspiração com agulha fina; BMN, bócio multinodular; TSH, hormônio tireoestimulante.



DISTÚRBIOS DAS GLÂNDULAS SUPRARRENAIS

SÍNDROME DE CUSHING

❑ Definição

A síndrome de Cushing consiste em hipercortisolismo de qualquer etiologia, enquanto a doença de Cushing é o hipercortisolismo consequente ao adenoma hipofisário produtor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

❑ Visão geral

A incidência da doença de Cushing é de 5 a 25 casos por 1.000.000 pessoas ao ano. Outras causas de síndrome de Cushing são muito menos comuns.

❑ Causas comuns

A síndrome de Cushing pode ser dependente de ACTH ou independente de ACTH.

I. Síndrome de Cushing dependente de ACTH

   A. A doença de Cushing é a causa mais frequente da síndrome de Cushing e representa 65 a 70% dos casos. Quase todos os pacientes com doença de Cushing apresentam adenoma hipofisário. Os adenomas são, com frequência, pequenos e até mesmo a ressonância magnética (RM) de alta resolução e contrastada por gadolínio da sela túrcica só identifica 50% deles. As células do adenoma hipofisário apresentam um ponto de ajuste (*set point*) mais elevado que o normal para a inibição do cortisol por retroalimentação (*feedback*). Esta característica é importante, do ponto de vista clínico, porque possibilita o uso da supressão por dexametasona para diferenciar a secreção de ACTH ectópica da secreção hipofisária. A secreção ectópica de ACTH é, em geral, muito resistente à retroalimentação negativa por glicocorticoide.

   B. A secreção ectópica de ACTH por tumores não hipofisários é responsável por 10 a 15% dos casos de síndrome de Cushing. Uma ampla gama de tumores, habitualmente carcinomas em vez de sarcomas ou linfomas, tem sido associada à secreção ectópica de ACTH. As causas mais comuns são carcinomas do tipo pequenas células do pulmão, tumores carcinoides pulmonares ou brônquicos, tumores das células das ilhotas pancreáticas e tumores tímicos. A secreção ectópica de ACTH provoca hiperfunção e hiperplasia bilaterais do córtex das glândulas suprarrenais.

   C. A síndrome de secreção ectópica de CRH (hormônio liberador de corticotropina) representa menos de 1% dos casos de síndrome de Cushing. A secreção de CRH por tumores não hipotalâmicos provoca hiperplasia hipofisária, hipersecreção de ACTH e hiperplasia bilateral das glândulas suprarrenais.

II. Síndrome de Cushing independente de ACTH

   A. Os tumores das glândulas suprarrenais representam 18 a 20% dos casos de síndrome de Cushing. É importante estar certo do diagnóstico bioquímico antes de solicitar exames de imagem das glândulas suprarrenais porque 4% dos pacientes apresentam incidentaloma suprarrenal.

   B. A síndrome de Cushing iatrogênica ou factícia é, em geral, provocada pelo uso de prednisona ou glicocorticoides potentes por via inalatória, injetável e tópica, como beclometasona e fluocinolona. Os glicocorticoides exógenos inibem a secreção de CRH e ACTH, resultando em atrofia bilateral das glândulas suprarrenais. As concentrações séricas de ACTH e de cortisol e a excreção urinária de cortisol estão reduzidas.

❑ Quando suspeitar?

Os sinais e sintomas de síndrome de Cushing incluem hipertensão arterial, diabetes melito do tipo 2, distúrbios menstruais e transtornos psiquiátricos. Os achados no exame físico acrescentam obesidade central, fraqueza da musculatura proximal, estrias violáceas largas, equimoses espontâneas e pletora facial ("face de lua cheia").

❑ Achados laboratoriais

I. O diagnóstico da síndrome de Cushing é feito em três etapas (Figura 11.4). A primeira delas consiste em suspeitar da síndrome de Cushing com base nos sinais e sintomas. A segunda baseia-se na confirmação da produção excessiva de cortisol por meio de exames bioquímicos. Na terceira, determina-se se o hipercortisolismo é dependente de ACTH e, caso seja, a origem do ACTH.

II. Os exames solicitados para confirmar o diagnóstico de síndrome de Cushing estão arrolados na Tabela 11.2. Atualmente, os exames de primeira linha recomendados são cortisol urinário, cortisol salivar no final da noite e testes de supressão com baixas doses de dexametasona. Pelo menos dois exames de primeira linha devem ser claramente anormais para ser confirmado o diagnóstico de síndrome de Cushing. A determinação das concentrações urinária e salivar do cortisol deve ser feita pelo menos duas vezes.

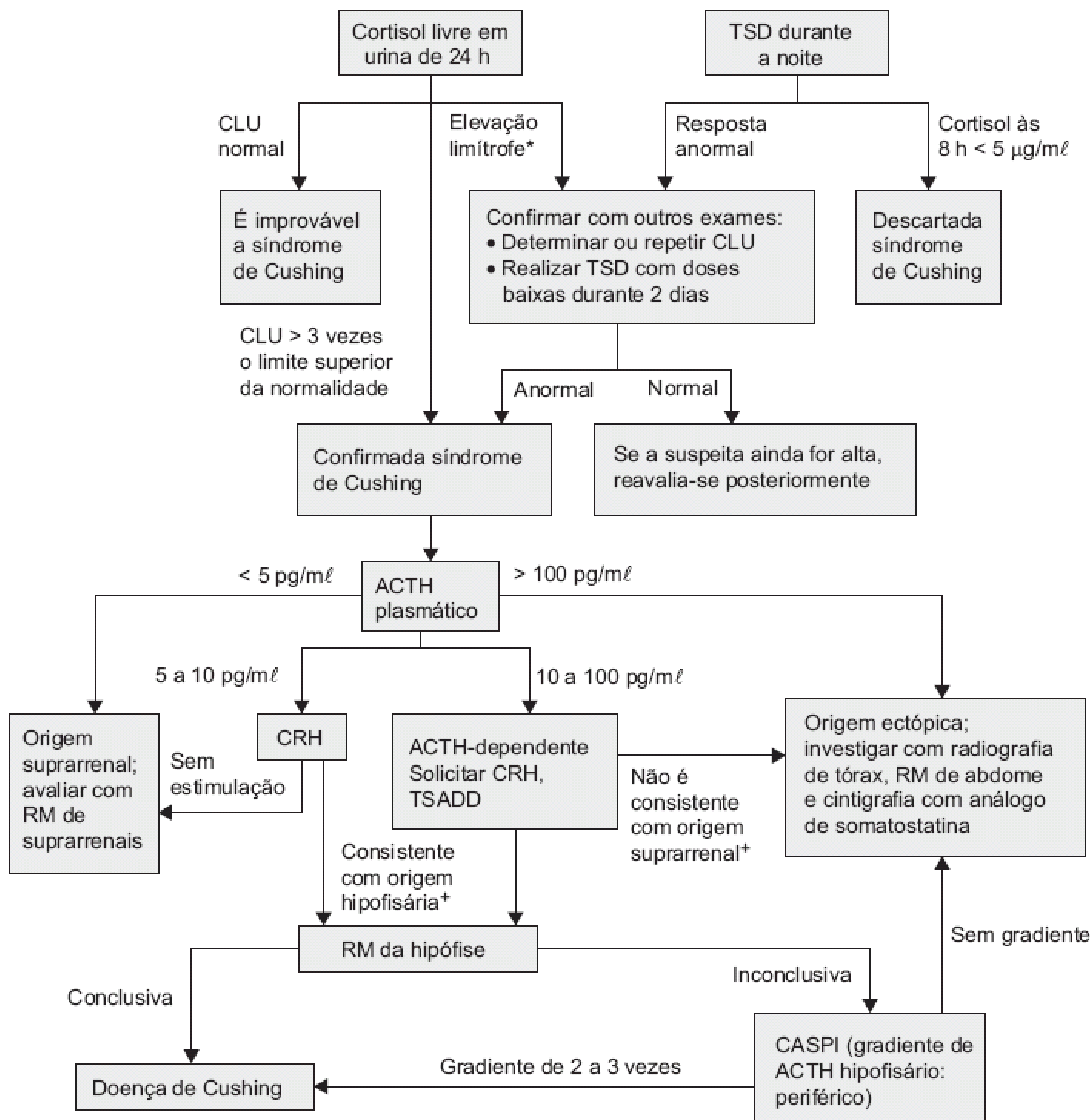


Figura 11.4 Algoritmo da investigação da síndrome de Cushing. *Pacientes etilistas ou deprimidos podem apresentar a pseudossíndrome de Cushing, sendo necessário determinar o nível de CRH para melhor investigação. +Se houver uma origem hipofisária, o ACTH deve elevar-se com o CRH e a produção de cortisol, cair com o TSADD. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRH, hormônio liberador de corticotropina; TSD, teste de supressão com dexametasona; TSADD, teste de supressão com altas doses de dexametasona; RM, ressonância magnética; CASPI, coleta de amostra do seio petroso inferior; CLU, cortisol livre urinário.

A. A excreção de cortisol na urina de 24 h é um indicador prático, direto e fidedigno da secreção de cortisol. Trata-se de uma determinação integrada do cortisol plasmático livre. Quando a secreção de cortisol aumenta, a capacidade da globulina ligadora de cortisol é ultrapassada e isto resulta em elevação desproporcional do cortisol livre urinário. Os dois fatores mais importantes na obtenção de um resultado válido são a coleta correta da urina de 24 h e um laboratório de análises clínicas confiável.

B. Além disso, pode ser determinada a concentração salivar de cortisol no final da noite ou à meia-noite. A saliva é facilmente coletada e o cortisol mantém-se estável na saliva durante vários dias mesmo na temperatura ambiente. Os critérios utilizados para interpretar os resultados do cortisol salivar variam

em diferentes estudos. A determinação do cortisol salivar à meia-noite é um teste confiável para confirmar o diagnóstico. Um valor de cortisol superior a 2,0 ng/mℓ tem 100% de sensibilidade e 96% de especificidade no diagnóstico da síndrome de Cushing.

C. Os testes de supressão com doses baixas de dexametasona incluem um teste com administração de 1 mg durante a noite e outro de tipo padrão de 2 dias. Nos pacientes normais à administração de glicocorticoide, resulta na supressão da secreção de ACTH e de cortisol.

D. A determinação das concentrações séricas de cortisol à meia-noite baseia-se no fato de que o nadir normal cortisol sérico à noite está reservado nos indivíduos obesos e deprimidos (pseudossíndrome de Cushing), mas não nas pessoas com a síndrome de Cushing. O exame precisa ser repetido em pelo menos duas noites. A acurácia da determinação das concentrações séricas de cortisol à meia-noite exige o uso de cateter de demora, e, obviamente, isso não é conveniente para o paciente ambulatorial.

III. Exames solicitados para localizar a origem do excesso de hormônio: após a confirmação do diagnóstico de síndrome de Cushing, a etapa seguinte consiste na diferenciação entre as três causas mais frequentes: tumor hipofisário, secreção ectópica de ACTH e tumor de glândulas suprarrenais. A determinação de a elevação de cortisol ser dependente do ACTH (consequente a um tumor secretor de ACTH) ou independente do ACTH (consequente a um distúrbio primário das glândulas suprarrenais) fundamenta-se essencialmente na medida das concentrações plasmáticas do ACTH.

❑ Exames de imagem (ver Figura 11.4)

1. Os exames de imagem das glândulas suprarrenais estão indicados quando os níveis plasmáticos de ACTH são inferiores a 5 pg/mℓ. A solicitação de TC com cortes finos ou RM é a etapa seguinte na avaliação das glândulas suprarrenais. Pode ser encontrada hiperplasia bilateral das glândulas suprarrenais na doença dependente de ACTH.

Tabela 11.2 Exames comumente realizados para confirmar o diagnóstico de síndrome de Cushing.

Exame	Resultados normais	Diagnóstico
Cortisol livre na urina de 24 h	< 90 µg de cortisol no período de 24 h	> 3 vezes o limite superior da normalidade
Teste de supressão com dexametasona (TSD), com administração de 1 mg às 23-24 h	Cortisol plasmático às 8 h < 5 µg/dℓ	É improvável a síndrome de Cushing se o cortisol for normalmente suprimido
TSD com dose baixa (0,5 mg de dexametasona 6/6 h durante 2 dias)	CLU < 10 µg e 17-OHS < 2,5 mg na urina de 24 h	CLU > 36 µg/dia; 17-OHS > 4 mg/dia
Cortisol sérico à meia-noite	< 5,0 µg/dℓ	> 7,5 µg/dℓ
Cortisol salivar à meia-noite	< 2,0 ng/mℓ	> 2,0 ng/mℓ

17-OHS, 17-hidroxicorticosteroide.

2. Cintigrafia com análogo de somatostatina. É um fato conhecido a dificuldade de identificar as origens ectópicas do ACTH. Visto que muitos desses tumores são carcinoides e apresentam receptores de somatostatina, à cintigrafia o análogo de somatostatina Índio-111-pentreotídeo consegue localizar tumores os quais não são revelados pelas técnicas convencionais.
3. Uma vez que são comuns os tumores suprarrenais e hipofisário incidentais, a investigação bioquímica deve ser completada antes da realização de exames de imagem.

❑ Outros exames

A coleta de amostra do seio petroso é solicitada quando a localização anatômica não identifica uma lesão inequívoca sugerida pelos exames bioquímicos. Esse exame confirma a origem hipofisária do ACTH e identifica o lado da lesão secretora de ACTH. O ACTH é determinado simultaneamente em amostras de cateteres colocados nos seios petrosos inferiores direito e esquerdo e comparado com os níveis periféricos. Um gradiente de 2 a 3 vezes é

consistente com uma origem hipofisária do ACTH. CRH pode ser administrado durante o procedimento para aumentar sua acurácia.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

Nieman LK. Causes and pathophysiology of Cushing's syndrome. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Nieman LK. Clinical manifestations of Cushing's syndrome. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Nieman LK. Establishing the cause of Cushing's syndrome. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Nieman LK. Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL

❑ Definição

A insuficiência suprarrenal é definida como a deficiência de hormônios sintetizados pelo córtex das glândulas suprarrenais.

❑ Causas comuns

I. Insuficiência suprarrenal primária (doença de Addison): consequente a doenças intrínsecas das glândulas suprarrenais
   A. Suprarrenalite autoimune. Esta é a causa mais frequente de insuficiência suprarrenal primária, representando aproximadamente 70 a 80% dos casos. Alguns dos pacientes também apresentam outros distúrbios autoimunes, como hipoparatireoidismo, DM do tipo I, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves ou anemia perniciosa.
   B. Infecções. As etiologias infecciosas comuns incluem tuberculose, fungos (histoplasmose, paracoccidioidomicose), bactérias (meningoccemia, *Pseudomonas aeruginosa*) e vírus (HIV, CMV).
   C. Infarto ou hemorragia suprarrenal. A hemorragia suprarrenal tem sido associada à meningococcemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) ou *Pseudomonas aeruginosa*. Os anticoagulantes são um fator de risco importante para hemorragia suprarrenal.
   D. Doença metastática. A infiltração das glândulas suprarrenais por cânceres metastáticos é comum. Os locais primários incluem pulmões, mamas, estômago e cólon. Achados semelhantes podem ser observados nos melanomas ou linfomas.
   E. Fármacos. Várias substâncias podem provocar insuficiência suprarrenal ao inibir a biossíntese de cortisol, entre elas etomidato, cetoconazol, metirapona e suramina.
   F. Outros fatores de risco incluem síndrome do anticorpo antifosfolipídio, doença tromboembólica, traumatismo, estresse, adrenoleucodistrofia e abetalipoproteinemia.

II. Insuficiência suprarrenal secundária: consequente à secreção inadequada de ACTH pela hipófise
   A. Pan-hipopituitarismo. As manifestações são decorrentes da redução de todos os hormônios hipofisários, resultando em hipoadrenalismo.
   B. Deficiência isolada de ACTH.
   C. Acetato de megestrol. O megestrol é prescrito como estimulante do apetite em pacientes com câncer de mama metastático ou AIDS. O megestrol suprime o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.

III. Insuficiência suprarrenal terciária: consequente à secreção inadequada de CRH pelo hipotálamo

A. Após interrupção abrupta de terapia com doses altas de glicocorticoide.

B. Após correção de síndrome de Cushing.

❑ Quando suspeitar?

Os sinais e sintomas clínicos de insuficiência suprarrenal variam de acordo com a velocidade e a magnitude da perda de função suprarrenal, com a preservação ou não da produção de mineralocorticoides e com o grau de estresse.

1. Crise suprarrenal. Trata-se de insuficiência suprarrenal aguda, e a manifestação predominante é o choque. Outros sinais e sintomas incluem anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, fraqueza, fadiga, letargia, confusão e coma. A crise suprarrenal de instalação gradual ocorre em pacientes sob estresse (infecção, traumatismo ou cirurgia).
2. As manifestações mais comuns de insuficiência suprarrenal crônica são mal-estar crônico, anorexia, náuseas, vômitos e fraqueza generalizada.
3. Os pacientes com insuficiência suprarrenal primária de longa data podem apresentar hiperpigmentação. Outros sinais frequentes são hipotensão ou hipotensão ortostática. A calcificação da cartilagem da orelha ocorre apenas em homens.
4. Os pacientes com formas secundária e terciária de insuficiência suprarrenal têm, habitualmente, função mineralocorticoide íntegra e não desenvolvem hiponatremia e/ou hiperpotassemia.

❑ Achados laboratoriais (Figura 11.5)

1. Concentrações séricas de cortisol. O cortisol é secretado em um padrão diurno com níveis mais elevados pela manhã. Os níveis determinados mais tarde não são confiáveis. As pessoas saudáveis apresentam concentrações séricas de cortisol pela manhã superiores a 15 μg/dℓ. Valores inferiores a 15 μg/dℓ são sugestivos de insuficiência suprarrenal e demandam investigação adicional.
2. Concentração plasmática basal de ACTH. Níveis plasmáticos de ACTH elevados pela manhã associados a cortisol baixo confirmam o diagnóstico de insuficiência suprarrenal primária. Em contrapartida, as concentrações plasmáticas de ACTH são baixas ou no limite inferior da normalidade nas formas secundária e terciária de insuficiência suprarrenal.
3. Testes de estimulação do ACTH. Se for aventado o diagnóstico de insuficiência suprarrenal e os pacientes apresentarem concentração sérica de cortisol pela manhã inferior a 15 μg/dℓ, deve ser realizado um teste breve de estimulação do ACTH. Uma resposta subnormal confirma o diagnóstico de insuficiência suprarrenal.
4. Teste com o hormônio liberador de corticotropina. A diferenciação entre as formas secundária e terciária de insuficiência suprarrenal pode ser feita por esse exame. Os pacientes com insuficiência suprarrenal secundária apresentam pouca ou nenhuma resposta de ACTH, enquanto aqueles com insuficiência suprarrenal terciária apresentam, habitualmente, uma resposta exagerada e prolongada de ACTH.
5. Anticorpos antissuprarrenal. Anticorpos contra a 21-hidroxilase (P450c21) são identificados em 60 a 70% dos pacientes com insuficiência suprarrenal autoimune. Com frequência, esses anticorpos precedem o aparecimento da doença. Além disso, tais anticorpos são encontrados em 20% dos pacientes com hiperparatireoidismo.

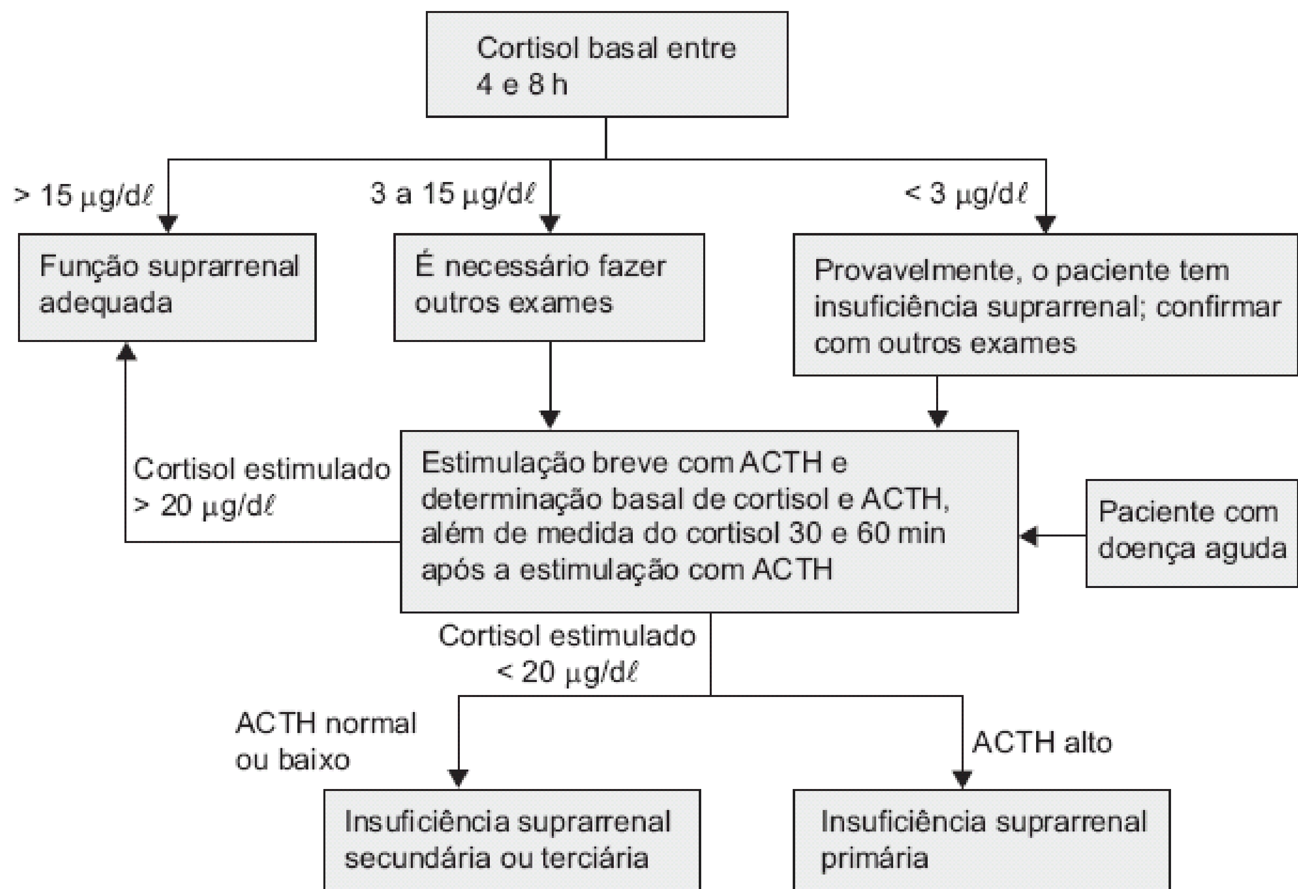


Figura 11.5 Algoritmo para diagnóstico de insuficiência suprarrenal. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico.

6. Os pacientes sob suspeita de crise suprarrenal devem ser tratados com dexametasona, que não faz reação cruzada no ensaio de cortisol, e exames confirmatórios devem ser realizados após 1 a 2 dias.

❑ Exames de imagem

TC ou a RM do abdome com atenção direcionada para glândulas suprarrenais deve ser realizada em pacientes com insuficiência suprarrenal primária com o objetivo de identificar a etiologia. O achado de glândulas suprarrenais aumentadas sugere doenças infecciosas, hemorrágicas ou metastáticas. TC ou RM da hipófise deve ser feita à procura de massas em pacientes com formas secundária e terciária de insuficiência suprarrenal.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

Nieman LK. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison’s disease). In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Nieman LK. Causes of secondary and tertiary adrenal insufficiency in adults. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Nieman LK. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Nieman LK. Diagnosis of adrenal insufficiency in adults. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Nieman LK. Evaluation of the response to ACTH in adrenal insufficiency. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

❑ Definição

O hiperaldosteronismo primário é uma síndrome caracterizada por hipertensão arterial, hipopotassemia e supressão da atividade da renina plasmática associadas e aumento da excreção de aldosterona.

❑ Causas comuns

1. Adenoma produtor de aldosterona representa 65% dos casos. Os pacientes tendem a apresentar hipertensão arterial mais grave, níveis mais baixos de potássio, maior secreção de aldosterona e são mais jovens do que os pacientes com hiperaldosteronismo idiopático. Adrenalectomia unilateral é curativa.
2. Hiperaldosteronismo idiopático bilateral representa aproximadamente 20 a 30% dos casos. Existe hiperplasia bilateral.
3. Hiperplasia suprarrenal primária consiste em secreção unilateral de aldosterona por pacientes com alterações fisiológicas semelhantes as do hiperaldosteronismo idiopático bilateral.
4. Carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona.
5. Tumores ectópicos secretores de aldosterona podem ser de origem ovariana ou renal.

❑ Quando suspeitar?

Os sinais iniciais clássicos de hiperaldosteronismo primário são hipertensão arterial, hipopotassemia e edema.

1. Hipertensão arterial. Os níveis pressóricos no aldosteronismo primário estão, com frequência, substancialmente elevados com valores médios de 184/112 e 161/105 mmHg em pacientes com adenoma suprarrenal e hiperplasia suprarrenal, respectivamente. Todavia, raramente ocorre hipertensão maligna.
2. Hipopotassemia. Os níveis de potássio estão baixos se houver espoliação de potássio. Os níveis plasmáticos de potássio tendem a manter-se relativamente estáveis, pelo menos em curto prazo, porque o efeito perdedor de potássio do excesso de aldosterona é contrabalançado pelo efeito de retenção de potássio da própria hipopotassemia. Não ocorre hipopotassemia progressiva, exceto se existir algum outro fator associado. A hipopotassemia não é a manifestação inicial, embora seja um achado comum após a administração de diuréticos como a furosemida.
3. Alcalose metabólica.
4. Edema periférico.
5. Hipomagnesemia.
6. Fraqueza muscular.

❑ Achados laboratoriais (Figura 11.6)

1. Aldosterona plasmática. Concentração plasmática de aldosterona elevada (superior a30 ng/dℓ) é sugestiva de hiperaldosteronismo. As concentrações plasmáticas de aldosterona mostram variação diurna com as concentrações mais elevadas ocorrendo no momento em que a pessoa acorda e mais baixas à noite. As concentrações de aldosterona estão relacionadas com o volume de líquido extracelular, sendo aumentadas pela restrição dietética de sódio ou por diurese e redução da carga de sódio. Uma elevação das concentrações plasmáticas de aldosterona pode ocorrer logo após a pessoa levantar-se. Na prática, a maioria dos laboratórios de análises coleta uma amostra pela manhã com o paciente em posição ortostática para a determinação dos níveis de aldosterona e renina.
2. Excreção urinária de aldosterona. O aumento da excreção de aldosterona na urina de 24 h (> 15 μg/dia) é sugestivo de hiperaldosteronismo.
3. Atividade da renina plasmática. A atividade da renina plasmática depende do angiotensinogênio endógeno no plasma sem acréscimo de angiotensinogênio. A renina fragmenta o angiotensinogênio, produzindo angiotensina I que pode ser medida por radioimunoensaio. A atividade da renina plasmática é expressada como a quantidade de angiotensina I produzida por unidade de tempo. A atividade da renina plasmática é baixa no hiperaldosteronismo primário. Em contrapartida, a elevação da atividade da renina plasmática pode ser observada na hipertensão arterial maligna ou renovascular ou secundariamente ao uso de diurético.
4. Razão aldosterona plasmática/renina plasmática (razão CPA/ARP). As diretrizes de 2008 da Endocrine Society

recomendam que a razão CPA/ARP seja utilizada para a detecção de casos de aldosteronismo primário. Visto que 30% dos pacientes com hipertensão arterial essencial apresentam níveis baixos de renina na posição ortostática, o diagnóstico exige o achado de níveis elevados de aldosterona plasmática. A hipopotassemia tem de ser corrigida e é essencial a interrupção do uso de diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e de doses elevadas de betabloqueadores. Deve-se suspeitar de aldosteronismo primário quando a atividade da renina plasmática está suprimida e a CPA, aumentada. Aventar a possibilidade de hiperaldosteronismo secundário (p. ex., doença renovascular) quando a atividade da renina plasmática e a concentração plasmática de aldosterona estão aumentadas e a razão CPA/ARP é inferior a 10. Outra causa de estimulação de receptores de mineralocorticoide, como hipercortisolismo ou ingestão de alcaçuz, deve ser aventada quando há supressão da atividade da renina plasmática e da concentração plasmática de aldosterona.

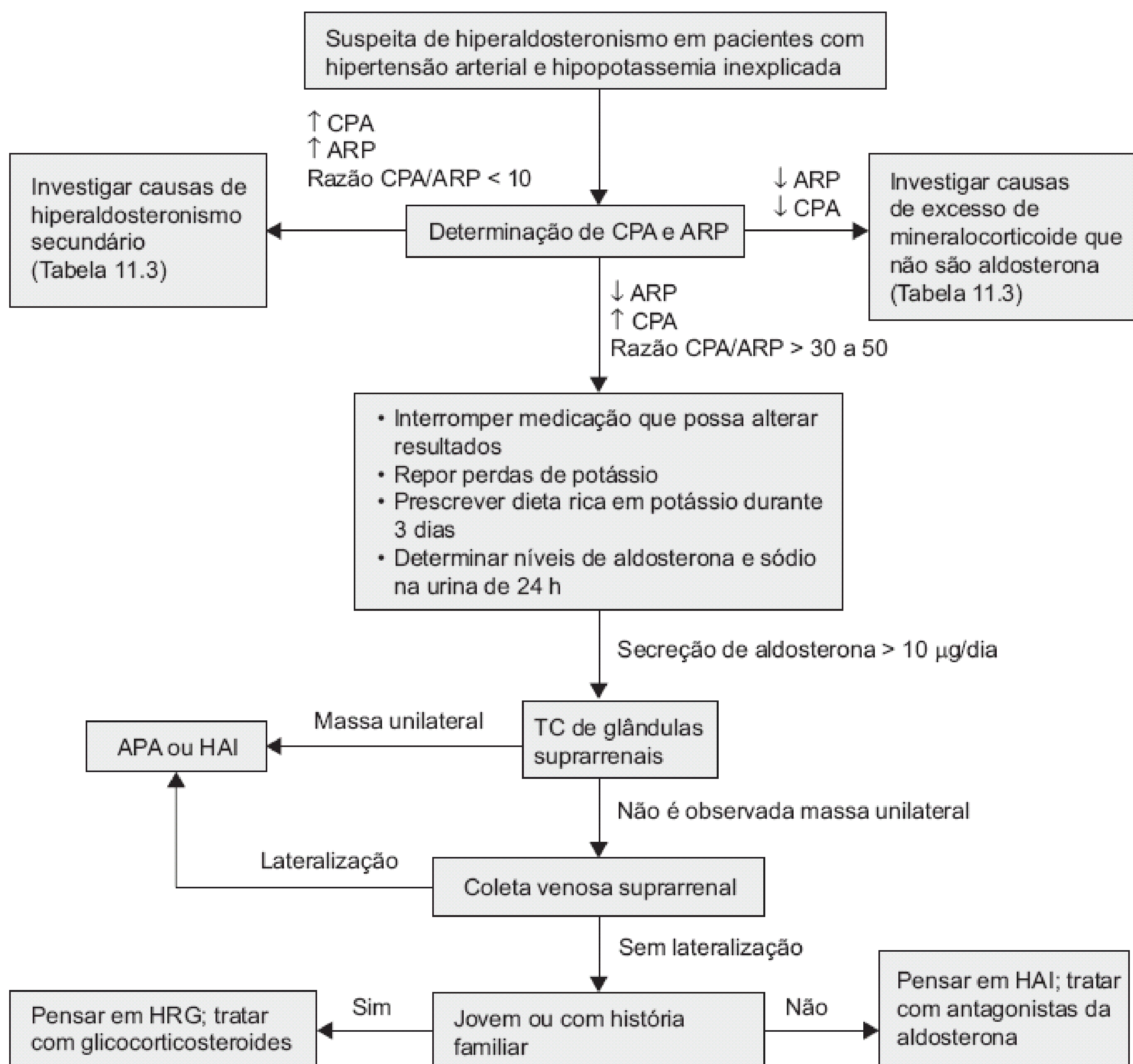


Figura 11.6 Algoritmo para o diagnóstico de hiperaldosteronismo. APA, adenoma produtor de aldosterona; TC, tomografia computadorizada; HRG, hiperaldosteronismo que pode ser corrigido por glicocorticoide; HAI, hiperaldosteronismo idiopático; CPA, concentração plasmática de aldosterona; ARP, atividade da renina plasmática.

5. Supressão da aldosterona. Em muitos centros, costuma ser utilizada a sobrecarga oral de sódio por 3 dias. Os pacientes devem receber uma dieta rica em sódio durante este período. É crucial a avaliação do risco do aumento da ingestão de sódio quando os pacientes apresentam hipertensão arterial grave. Além disso, como a sobrecarga de sódio agrava, tipicamente, a caliurese e a hipopotassemia, os níveis séricos de potássio devem

ser verificados diariamente e a reposição vigorosa deste deve ser prescrita conforme os resultados. No terceiro dia da dieta hiperssódica, os eletrólitos séricos são verificados e os níveis de aldosterona, sódio e creatinina são determinados na urina de 24 h. A excreção de sódio na urina de 24 h deve ser superior a 200 mEq para documentar a sobrecarga adequada de sódio. A excreção de aldosterona na urina de 24 h superior a 14 μg, nesse caso, é consistente com hiperaldosteronismo.

6. Outras causas de hipertensão arterial associada à hipopotassemia precisam ser descartadas. Estas incluem hiperaldosteronismo secundário e excesso de mineralocorticoide não aldosterona (ver Tabela 11.3).
7. Os pacientes devem interromper o uso de espironolactona durante 6 semanas antes do exame.
8. Os inibidores da ECA podem provocar falsa elevação dos níveis plasmáticos de renina.
9. Os pacientes precisam estar normopotassêmicos antes da investigação dos níveis de aldosterona porque a hipopotassemia suprime a secreção de aldosterona.

❑ Exames de imagem

Por causa da possibilidade de incidentaloma suprarrenal "não funcionante", é preconizada a solicitação de exame de imagem das glândulas suprarrenais após a análise bioquímica revelar hiperaldosteronismo. Depois da confirmação do diagnóstico de aldosteronismo primário, é preciso diferenciar um adenoma unilateral produtor de aldosterona ou, raramente, um carcinoma da hiperplasia bilateral porque o tratamento dessas condições é diferente. A TC das glândulas suprarrenais é o exame inicial recomendado para a determinação do subtipo. A TC é valiosa na confirmação e localização de massa unilateral, como adenoma ou carcinoma. Deve-se suspeitar de carcinoma quando uma massa suprarrenal unilateral tem mais de 4 cm de diâmetro. O achado de anormalidade bilateral, como espessamento das glândulas suprarrenais, é sugestivo de hiperplasia. Todavia, pacientes com hiperplasia também podem apresentar glândulas suprarrenais de aspecto normal na TC.

❑ Outros exames

A coleta de amostras de sangue na veia suprarrenal também pode fornecer informações adicionais. A determinação da aldosterona nas amostras de sangue venoso suprarrenal, obtida por um radiologista experiente, é o exame padrão para diferenciar o adenoma unilateral da hiperplasia bilateral. A doença unilateral está associada à elevação acentuada da concentração plasmática de aldosterona no lado do tumor, geralmente quatro vezes maior, enquanto nos pacientes com hiperplasia bilateral há pouca diferença entre os dois lados.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

Stowasser M. Assays of the renin-angiotensin-aldosterone system in adrenal disease. In: Rose B, (ed). *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Young WF Jr, Kaplan NM, Rose BD. Approach to the patient with hypertension and hypokalemia. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Young WF, Jr, Kaplan NM, Rose BD. Clinical features of primary aldosteronism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Tabela 11.3 Outras causas de hipertensão arterial associada à hipopotassemia.

Hiperaldosteronismo secundário (renina alta e aldosterona alta)	Excesso de mineralocorticoide não aldosterona (renina baixa e aldosterona baixa)
Uso de diuréticos	Hiperplasia congênita das glândulas suprarrenais
Hipertensão renovascular	Mineralocorticoides exógenos
Tumores secretores de renina	Tumor produtor de desoxicorticosterona (DOC)
Coarctação da aorta	Síndrome de Cushing

Hipertensão arterial maligna	Síndrome de Liddle
Síndrome de Bartter	Ingestão crônica de alcaçuz

MASSAS NAS GLÂNDULAS SUPRARRENAIS

❑ Definição

O termo aplica-se a qualquer aumento nas dimensões das glândulas suprarrenais.

❑ Visão geral

As massas (tumores) nas glândulas suprarrenais podem ser encontradas em até 4% das TC realizadas em pacientes sem suspeita de problemas suprarrenais. A maioria das massas nas glândulas suprarrenais é de natureza benigna, com adenomas não funcionantes sendo descobertos incidentalmente nas imagens de abdome (incidentalomas suprarrenais).

❑ Classificação

I. De acordo com a atividade hormonal
   A. Hormonalmente ativas (massas funcionais, hipersecretoras)
      - Carcinoma ou adenoma suprarrenal hipersecretor
      - Feocromocitoma
      - Síndrome de Cushing ACTH-dependente com hiperplasia nodular
      - Hiperplasia congênita das glândulas suprarrenais
      - Aldosteronismo primário.
   B. Hormonalmente inativas (massas não funcionantes, não hipersecretoras)
II. De acordo com o comportamento biológico do tumor
   A. Maligno
      - Carcinoma suprarrenal
      - Carcinoma, linfoma ou leucemia metastático.
   B. Benigno
      - Adenoma suprarrenal
      - Infecção granulomatosa
      - Hemorragia ou hematoma
      - Amiloidose
      - Cistos
      - Outros tumores benignos, tais como angiomiolipoma, ganglioneuroma, lipoma, hamartoma e teratoma.

❑ Quando suspeitar?

A existência de sinais ou sintomas sugestivos de atividade hormonal justifica a investigação adicional com exames de rastreamento bioquímicos (Figura 11.7; Tabela 11.4).

❑ Achados laboratoriais

1. A meta da avaliação é determinar quais massas (tumores) são funcionais e quais têm a probabilidade de tornarem-se malignos. Os pacientes com tumores benignos sem atividade hormonal precisam apenas ser acompanhados, enquanto a maioria dos tumores malignos primários e hormonalmente ativos necessita ser extirpados. Os exames de rastreamento bioquímico que devem ser solicitados são apresentados na Tabela 11.4 e na Figura 11.7. No caso de pacientes sem sinais e/ou sintomas, o rastreamento bioquímico básico

faz-se necessário porque até 11% dos casos apesentam função suprarrenal anormal insuspeita.

2. A TC e a RM são valiosas na determinação da probabilidade de as massas suprarrenais serem malignas. As dimensões da massa são o fator preditivo mais importante. Massas com mais de 4 a 6 cm constituem indicação de extirpação cirúrgica. Acompanhamento cuidadoso é preconizado no caso de massas menores à procura de alteração do tamanho.
3. A biopsia aspirativa com agulha fina consegue diferenciar as massas suprarrenais dos tumores não suprarrenais, mas não consegue distinguir tecido suprarrenal benigno do maligno. Assim sendo, é mais útil na investigação de doença metastática em pacientes com câncer suspeito ou comprovado fora das glândulas suprarrenais.

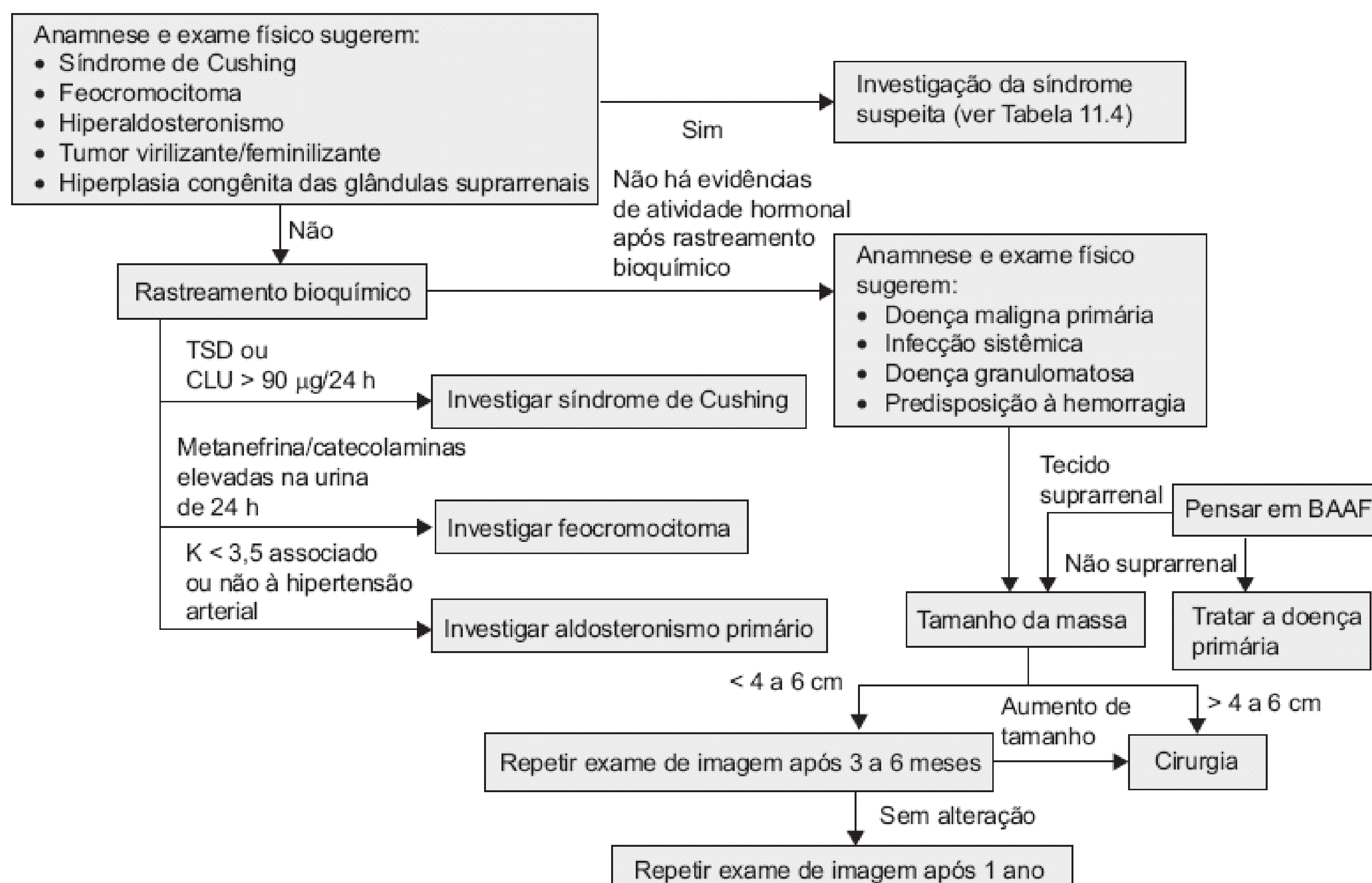


Figura 11.7 Algoritmo para o diagnóstico de massas (tumores) suprarrenais. Levar em conta tanto o quadro clínico quanto o aspecto nos exames de imagem quando da decisão do ponto de corte. TSD, teste de supressão com dexametasona; BAAF, biopsia aspirativa com agulha fina; CLU, cortisol livre urinário.

Tabela 11.4 Manifestações clínicas de hipersecreção hormonal e exames de rastreamento preconizados.

Doença	Achados clínicos sugestivos	Recomendações de rastreamento
Feocromocitoma	Hipertensão arterial, episódios paroxísticos de cefaleia, sudorese, palpitações, taquicardia, ortostase, rubor, palidez, intolerância à glicose	Metanefrinas fracionadas e catecolaminas* na urina de 24 h
Síndrome de Cushing	Sinais e sintomas cushingoides, hipertensão arterial, pele adelgaçada, fraqueza muscular, pletora facial, estrias arroxeadas	Teste de supressão com 1 mg de dexametasona durante a noite, cortisol salivar (coleta à meia-noite) ou cortisol livre na urina de 24 h*
Aldosteronismo primário	Hipertensão arterial com hipopotassemia, alcalose metabólica	Pressão arterial e potássio sérico (orientar os pacientes a acrescentar sal nas refeições durante o período de coleta) Atividade da renina plasmática e concentração plasmática da aldosterona na posição ortostática Aldosterona na urina de 24 h

Tumor secretor de hormônio sexual	Virilização: hirsutismo, amenorreia, alopecia frontal, acne, clitoromegalia; Feminilização (muito raro): ginecomastia, atrofia peniana ou testicular	DHEAS, testosterona, 17-cetosteroides urinário para pesquisar tumores virilizantes e estradiol para tumores feminilizantes
Hiperplasia congênita das glândulas suprarrenais	Nas mulheres, acne, hirsutismo, amenorreia, infertilidade pode ter história familiar sugestiva	17α-OHP sérica. Se não houver elevação significativa, realizar teste de estimulação com ACTH para 17α-OHP (aventar em pacientes com 21 anos de idade ou menos com manifestações clínicas suspeitas)

*Rastrear em todos os pacientes com massa suprarrenal incidental.
ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; DHEAS, sulfato de desidroepiandrosterona; 17α-OHP, 17α-hidroxiprogesterona.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

Lacroix A. Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Young WF Jr, Kaplan NM, Rose BD. The adrenal incidentaloma. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

FEOCROMOCITOMA

❑ Definição

Feocromocitomas consistem em tumores secretores de catecolaminas que se originam nas células cromafins da medula das glândulas suprarrenais ou nos gânglios simpáticos (extrassuprarrenais).

❑ Visão geral

Os feocromocitomas são neoplasias raras, com uma incidência anual de 2 a 8 casos por 1.000.000 pessoas. Representam menos de 0,2% dos pacientes com hipertensão arterial. Esses tumores são curáveis quando são diagnosticados e tratados de modo apropriado, entretanto, são potencialmente fatais se não forem detectados.

❑ Classificação

A regra dos 10% consiste em: 10% dos feocromocitoma são extrassuprarrenais; 10% são encontrados em crianças; 10% são bilaterais; 10% apresentam recidiva; 10% são malignos e 10%, de caráter familiar.

As síndromes familiares incluem:

A. Feocromocitomas familiares.

B. Neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 2.
   - ▼ NEM do tipo 2A: feocromocitoma, carcinoma medular da tireoide e hiperparatireoidismo.
   - ▼ NEM do tipo 2B: feocromocitoma, carcinoma medular da tireoide, neuromas mucosos, biotipo marfanoide.

C. Neurofibromatose 1 (NF1). As principais características da NF1 são neurofibromas e manchas café-com-leite dérmicas. A NF1 tem sido associada a inúmeras neoplasias endócrinas, inclusive feocromocitoma, tumores carcinoides produtores de somatostatina da parede duodenal, carcinoma medular da tireoide e tumores hipotalâmicos ou do nervo óptico.

D. Doença de von Hippel-Lindau (VHL). Trata-se de uma síndrome neoplásica autossômica dominante caracterizada por hemangioblastomas do sistema nervoso central, angiomas retinianos, carcinomas de células renais, cistos viscerais, feocromocitoma e tumores das células das ilhotas pancreáticas.

❑ Quando suspeitar?

A tríade clássica de manifestações clínicas inclui episódios de cefaleia, sudorese e taquicardia. Todavia, nem todos os pacientes apresentam as três manifestações clássicas e outros com hipertensão arterial essencial podem apresentar esses sintomas. Assim sendo, deve-se suspeitar de feocromocitoma quando os pacientes apresentam um ou mais dos seguintes elementos:

1. Hipertensão arterial, persistente ou paroxística.
2. Sudorese generalizada, palpitações, cefaleia, tremores e sintomas semelhantes a um ataque de pânico.
3. Síndrome familiar de NEM2, NF1 ou VHL.
4. História familiar de feocromocitoma.
5. Uma massa suprarrenal encontrada incidentalmente em estudos de imagem.
6. Hipertensão arterial e diabetes melito.
7. Aparecimento de hipertensão arterial em pessoa jovem (< 20 anos de idade).
8. História pregressa de tumor do estroma gástrico ou condroma pulmonar (tríade de Carney).

❑ Achados laboratoriais (Figura 11.8)

A investigação inclui a determinação dos níveis plasmáticos ou urinários das catecolaminas e de seus metabólitos. O diagnóstico é, tipicamente, confirmado pela determinação dos níveis urinários e plasmáticos de metanefrinas fracionadas e de catecolaminas.

1. Catecolaminas e metanefrinas na urina de 24 h. Muitas instituições tradicionalmente baseiam o diagnóstico de feocromocitoma neste exame. A sensibilidade e a especificidade desse exame são de aproximadamente 98%. A creatinina urinária também deve ser determinada para comprovar que a coleta de urina foi realizada de modo adequado. Considera-se que o exame é positivo quando existe elevação duas vezes acima do limite superior da normalidade das catecolaminas ou metanefrinas urinárias.
2. Níveis plasmáticos de metanefrinas livres fracionadas. Alguns grupos defendem que os níveis plasmáticos de metanefrinas livres fracionadas devem ser o primeiro exame a ser solicitado para a pesquisa de feocromocitoma. A sensibilidade deste exame varia de 96 a 100%, enquanto a especificidade é de aproximadamente 85 a 89%. Portanto, o valor preditivo de um exame negativo é extremamente elevado.
3. É essencial que os pacientes suspendam o uso de todos os medicamentos interferentes antes da determinação dos níveis plasmáticos ou urinários das catecolaminas. Os níveis podem ser aumentados por antidepressivos tricíclicos, labetalol, levodopa, descongestionantes, anfetaminas, etanol e benzodiazepínicos, ou reduzidos por metirosina e metilglucamina (encontradas em meios de contraste). Os pacientes não devem usar paracetamol durante a coleta da amostra.

Suspeita de feocromocitoma

Interromper medicação interferente e coletar urina de 24 h para determinar níveis de metanefrinas, catecolaminas e AVM

Normal ou elevação discreta

Suspeita baixa

Pesquisar outras causas

Elevação > 2 vezes

Suspeita elevada

Sim

Não

Normal

RM ou TC de glândulas suprarrenais/abdome

Realizar coleta de urina de 24 h, começando imediatamente após um episódio

Positiva

Negativa

Tratar feocromocitoma

Investigação adicional com MIBG e/ou RM de corpo inteiro

Figura 11.8 Algoritmo para o diagnóstico de feocromocitoma. TC, tomografia computadoriza; MIBG, cintigrafia com [123I]-metaiodobenzilguanidina; RM, ressonância magnética; AVM, ácido vanililmandélico.

❑ Exames de imagem

1. A TC e a RM detectam a maioria dos tumores esporádicos porque eles geralmente têm mais de 3 cm de dimensão. A RM apresenta algumas vantagens pelo fato de os feocromocitomas disporem de aspecto tipicamente hiperintenso nas imagens ponderadas em T2.
2. A cintigrafia com [^{123}I]-metaiodobenzilguanidina é um exame valioso quando a TC ou a RM for negativa.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

Young WF Jr, Kaplan NM. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.



DISTÚRBIOS DAS GÔNADAS

GINECOMASTIA

❑ Definição

Ginecomastia é definida como desenvolvimento excessivo de tecido mamário masculino.

❑ Visão geral

A ginecomastia é comum no primeiro ano de vida, na adolescência e nos homens de meia-idade e idosos. Pode ser unilateral ou bilateral. Tem inúmeras causas. O mecanismo comum da ginecomastia inclui o desequilíbrio entre os

efeitos estimulantes dos estrógenos (estradiol, estrona) e os efeitos inibitórios dos androgênios (testosterona, androstenediona). Quaisquer condições que modifiquem esse equilíbrio, inclusive aumento da produção de estrogênio, redução da produção de androgênio ou aumento da disponibilidade de precursores de estrogênio para conversão periférica em estrogênio, podem resultar na proliferação de tecido mamário.

❑ Causas comuns

A ginecomastia fisiológica pode ocorrer em recém-nascidos e adolescentes e, de modo geral, desaparece espontaneamente na maioria dos casos. As causas mais frequentes na prática clínica em pacientes adultos são ginecomastia idiopática (aproximadamente 25%), ginecomastia pós-puberal persistente (cerca de 25%), medicamentos/substâncias (em torno de 10 a 25%), cirrose ou desnutrição (por volta de 8%), hipogonadismo masculino (10%), tumores testiculares (cerca de 3%), hipertireoidismo (aproximadamente 1,5%) e insuficiência renal crônica (em torno de 1%).

1. Idiopática. Aproximadamente 25% dos pacientes não apresentam anormalidade detectável. A ginecomastia pode ser consequente ao envelhecimento.
2. Ginecomastia pós-puberal persistente. Durante a puberdade, as concentrações séricas de estradiol elevam-se até níveis adultos antes da concentração de testosterona aumentar. De modo geral, a ginecomastia puberal desaparece espontaneamente nos 6 meses a 2 anos seguintes ao seu aparecimento, contudo, pode persistir, resultando em ginecomastia pós-puberal. Provavelmente, é decorrente de um desequilíbrio entre estrogênio e androgênio.
3. Medicamentos/substâncias psicoativas
   a. Antagonistas e inibidores de androgênio. Por exemplo, espironolactona, cimetidina, maconha, flutamida, leuprolida, cetoconazol, finasterida, diazepam, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, álcool etílico e agentes quimioterápicos.
   b. Efeitos estrogênicos. Por exemplo, digitálicos, dietilestilbestrol, maconha, heroína, isoniazida e álcool etílico.
   c. Aumento da disponibilidade da substância ou da atividade da aromatase. Por exemplo, administração exógena de gonadotropinas, testosterona ou fenitoína.
   d. Mecanismos desconhecidos. Por exemplo, metildopa, anti-hipertensivos (inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio), narcóticos, metronidazol, amiodarona e omeprazol.
4. Cirrose ou desnutrição.
   a. A ginecomastia pode ocorrer em até 67% dos pacientes cirróticos. Existem dois mecanismos que explicam a ginecomastia nestes casos. O primeiro é o comprometimento da capacidade de os hepatócitos lesionados eliminarem a androstenediona, que fica disponível para a ação da aromatase periférica e subsequente conversão em estrógenos. O segundo mecanismo consiste na indução da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Visto que a SHBG liga-se à testosterona com maior afinidade do que o estrogênio, qualquer condição que aumente a SHBG modifica a razão estrogênio/androgênio a favor do estrogênio.
   b. Desnutrição. Durante a inanição, a ginecomastia pode ocorrer em virtude da redução dos níveis de gonadotropina e testosterona e da produção normal de estrogênio a partir de precursores suprarrenais. O processo de realimentação está associado à elevação dos níveis de gonadotropina, o que resulta em aumento da secreção de testosterona e crescimento acentuado da produção de estrogênio. Por conseguinte, os pacientes podem desenvolver ginecomastia durante a realimentação.
5. Hipogonadismo masculino. A ginecomastia é consequente à deficiência de androgênio.
   a. Hipogonadismo primário. É responsável por aproximadamente 8% dos casos de ginecomastia. Pode ser devido a uma normalidade congênita, como síndrome de Klinefelter, defeitos da síntese de testosterona ou processos testiculares (traumatismo, torsão ou infecção).
   b. Hipogonadismo secundário. Representa aproximadamente 2% dos casos de ginecomastia. De modo geral, é decorrente da anormalidade hipotalâmica ou hipofisária. A anormalidade hipofisária inclui infarto e adenoma. Os homens com hiperprolactinemia apresentam disfunção erétil e perda da libido, mas também desenvolvem galactorreia e ginecomastia. Níveis de prolactina superiores a 200 ng/mℓ são quase sempre

indicativos de tumor hipofisário. O mecanismo principal consiste nos efeitos indiretos da prolactina na redução da secreção de gonadotropinas, resultando em um desvio do equilíbrio estrogênio-testosterona a favor do estrogênio.

6. Neoplasias testiculares. O mecanismo está relacionado com a elevação do nível de estrogênio, seja por produção direta pelas células tumorais ou por estimulação das células intersticiais pela beta-HCG. Aproximadamente 20% dos tumores de células de Leydig e 33% dos tumores de células de Sertoli estão associados à ginecomastia. Esses tumores de células não germinativas provocam ginecomastia graças ao aumento da produção de estrogênio pelas células tumorais. Por outro lado, os tumores de células germinativas, que estão sob a influência da gonadotropina coriônica humana (HCG) beta, provocam um aumento desproporcional da produção de estrogênio em comparação com a produção de testosterona.
7. Hipertireoidismo. Ginecomastia é descrita em 10 a 40% dos homens com a doença de Graves.
8. Insuficiência renal crônica. Ginecomastia ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes em hemodiálise de manutenção. O mecanismo da ginecomastia na insuficiência renal é multifatorial.
   a. A insuficiência renal está associada a níveis aumentados de hormônio luteinizante (LH), o qual estimula a produção de estradiol pelas células de Leydig.
   b. Outras etologias incluem baixos níveis de testosterona relacionados com disfunção testicular primária e hiperprolactinemia ligada à redução da depuração.
   c. Níveis aumentados de prolactina, associados a hipertireoidismo secundário, também podem contribuir para a ginecomastia.
9. Outras causas raras incluem tumores adrenocorticais feminilizantes, produção ectópica de HCG por tumores nos pulmões, no fígado e no sistema digestório, hermafroditismo verdadeiro, síndromes de insensibilidade ao androgênio e síndrome de excesso de aromatase.

❑ Quando suspeitar?

A combinação de anamnese meticulosa e exame físico completo e alguns exames complementares pode identificar a causa da ginecomastia na maioria dos casos.

I. Anamnese
   A. Dor. A ginecomastia tende a ser acompanhada de desconforto, ao contrário do câncer de mama, que é mais tipicamente indolor.
   B. Simetria. A ginecomastia é, com frequência, bilateral, embora de modo assimétrico, enquanto o câncer de mama é frequentemente unilateral.
   C. História medicamentosa.
   D. Avaliar se existem outros indícios na anamnese, como história familiar de câncer, instalação rápida, idade mais avançada e secreção mamária (que sugere câncer de mama).
   E. Questionar se ocorre perda da libido e disfunção erétil (sugestivas de hipogonadismo).
   F. Verificar se há história pregressa de hepatopatia ou fatores de risco associados a doença hepática, insuficiência renal crônica, massa hipofisária, disfunção da tireoide ou síndrome de Cushing.
   G. Verificar se existem sinais/sintomas de processo maligno subjacente, dando ênfase especificamente a origens testicular, pulmonar e gastrintestinal.
   H. Avaliar alterações do peso corporal e realimentação.
II. Exame físico
   1. Exame das mamas
      a. Habitualmente, o câncer de mama manifesta-se como um nódulo de consistência endurecida que está fixado aos tecidos moles subjacentes. Outras características incluem unilateralidade, secreção mamilar, posição excêntrica, ulceração cutânea e linfadenopatia axilar.
      b. A ginecomastia, em geral, caracteriza-se como massas bem definidas, de consistência elástica e firme, de formato discoide, móveis, concêntricas com origem sob a região mamilar ou areolar, frequentemente bilaterais e dolorosas à palpação. A ginecomastia unilateral pode ser observada como

um estágio no desenvolvimento da ginecomastia bilateral. Assimetria é um achado comum nos pacientes com ginecomastia.

2. Exame dos testículos. Avaliar se existem sinais de hipogonadismo ou neoplasia.
3. Exame neurológico. Analisar os campos visuais e os nervos cranianos.
4. Palpar a glândula tireoide à procura de nodularidade e para determinar suas dimensões.
5. Verificar se existem estigmas da síndrome de Cushing (força muscular, estrias, distribuição dos coxins de gordura, hirsutismo)

❑ Achados laboratoriais (Figura 11.9)

1. A avaliação inicial deve incluir:
   A. Nível de beta-HCG, determinado para verificar se há produção ectópica.
   B. Concentrações séricas de testosterona livre e total, LH, hormônio foliculoestimulante (FSH) e estradiol.
   C. A radiografia de tórax pode ser solicitada para descartar a possibilidade de processo maligno pulmonar.
2. A avaliação hormonal suplementar é realizada de acordo com o julgamento clínico.
   A. Os níveis de prolactina devem ser determinados sempre que houver a suspeita de lesão tumoral ou disfunção erétil ou quando for identificado hipogonadismo secundário (ou seja, níveis baixos de testosterona ou níveis baixos ou normais de LH).
   B. A determinação dos níveis de sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS) é solicitada para pesquisar tumor adrenocortical quando os níveis de estradiol estão elevados.
   C. Nível de TSH e teste de supressão com dexametasona durante a noite (ou cortisol livre na urina de 24 h).

❑ Exames de imagem (ver Figura 11.9)

As técnicas de neuroimagem devem ser reservadas para os casos com suspeita de lesão tumoral (p. ex., cefaleia, defeito de campo visual e paralisia de nervo craniano) ou quando a avaliação hormonal leva à suspeição de tumor hipofisário (ou seja, níveis elevados de prolactina ou doença de Cushing).

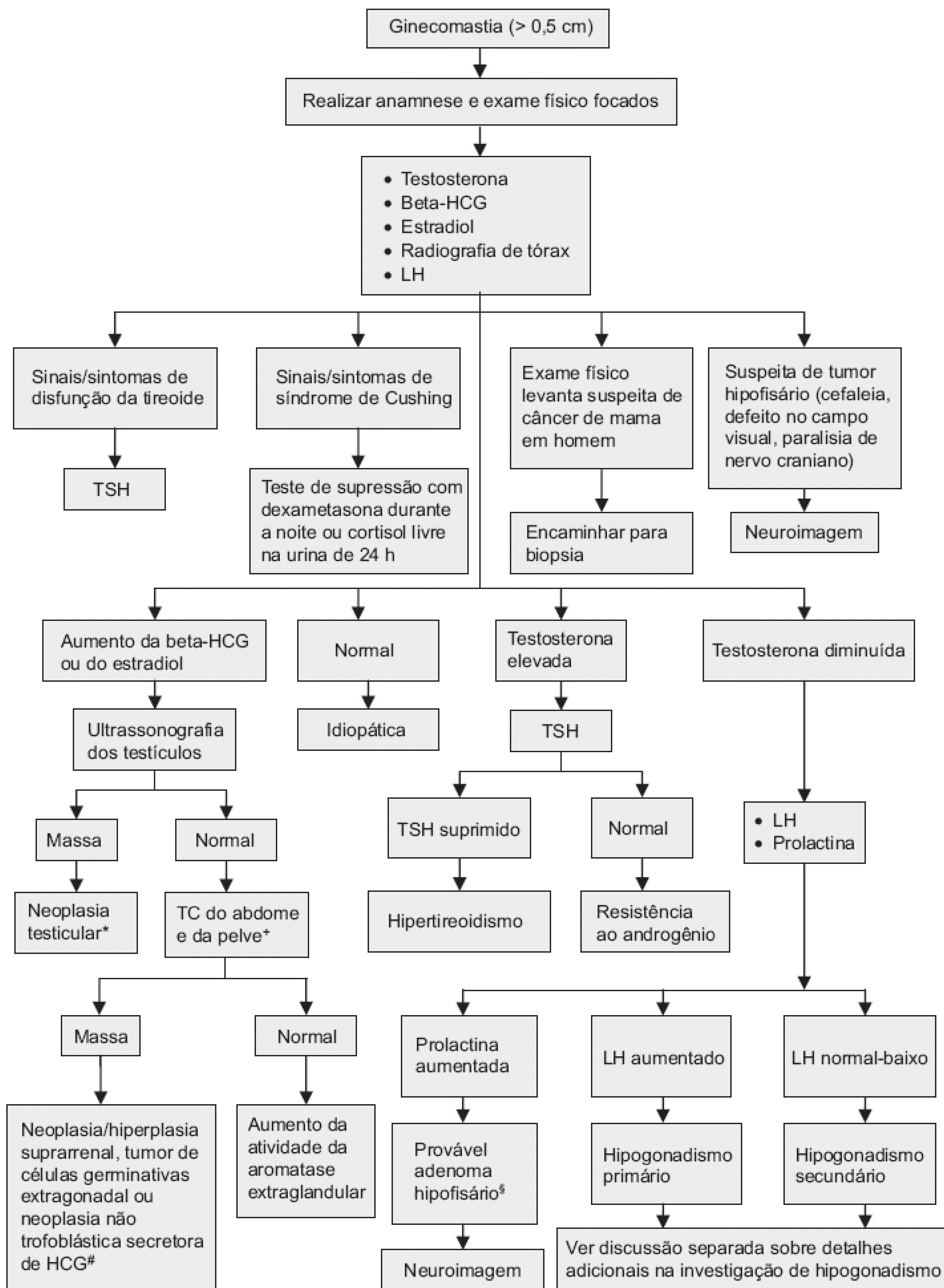


Figura 11.9 Algoritmo para investigação diagnóstica de ginecomastia. TC, tomografia computadorizada; HCG, gonadotropina coriônica humana; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio foliculoestimulante. *A neoplasia é, provavelmente, um tumor de células germinativas se a HCG estiver elevada ou um tumor de células não germinativas se o estradiol estiver elevado. +As imagens do abdome e da pelve são obtidas para identificar um tumor extragonadal de células germinativas ou uma neoplasia não trofoblástica secretora de HCG. Investiga-se hiperplasia ou massa suprarrenal se os níveis de estradiol estiverem elevados. #Entre as neoplasias não

trofoblásticas comuns estão as de origem pulmonar e gastrintestinal. [§]Níveis elevados de prolactina podem ser secundários a hipotireoidismo, resultando em TSH elevado. Vários medicamentos podem elevar os níveis de prolactina. Antes de solicitar neuroimagem, é preciso excluir essas possibilidades. De modo geral, um nível de prolactina acima de 200 ng/mℓ é indicativo de adenoma.

Leitura sugerida

Braunstein GD. Causes and evaluation of gynecomastia. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Braunstein GD. Epidemiology and pathogenesis of gynecomastia. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

HIRSUTISMO

❑ Definição

O hirsutismo consiste em excesso de pelos terminais em áreas dependentes de androgênio em mulheres, inclusive face, tórax, aréola, linha alba, região lombar, nádegas, parte interna das coxas e genitália externa.

❑ Visão geral

O hirsutismo acomete 5 a 10% das mulheres em idade fértil. Existem duas condições caracterizadas por crescimento generalizado dos pelos que não representam hirsutismo verdadeiro.

1. Hipertricose. Consiste em excesso de pelos terminais em todo o corpo. Trata-se de uma condição rara que, em geral, é causada por fármacos, como fenitoína, penicilamina, diazóxido, minoxidil ou ciclosporina. Também pode ocorrer em pacientes com doenças sistêmicas, entre as quais hipotireoidismo, anorexia nervosa, desnutrição, porfiria e dermatomiosite.
2. Aumento da lanugem. Velo ou lanugem é o pelo fino e não pigmentado que recobre todo o corpo. Não é dependente de androgênio.

❑ Causas comuns

O hirsutismo resulta da interação entre androgênios séricos circulantes e a sensibilidade dos folículos pilosos aos androgênios. As causas mais comuns de hirsutismo são síndrome do ovário policístico e hirsutismo idiopático (Tabela 11.5).

❑ Quando suspeitar?

A abordagem clínica da paciente com hirsutismo inclui o grau de excesso de androgênio e sua causa. A meta é identificar o pequeno número de mulheres que apresentam distúrbios potencialmente sérios, como tumores secretores de androgênio, ou mulheres com síndrome de ovário policístico.

I. Anamnese
   A. História menstrual. É improvável que mulheres com ciclos menstruais consistentemente regulares e manifestações de ovulação tenham hiperandrogenemia grave.
   B. Evolução temporal dos sinais/sintomas. O hirsutismo que ocorre em mulheres mais velhas, com instalação rápida, associado à interrupção abrupta da menstruação ou a outras manifestações de virilização, está mais frequentemente ligado a distúrbios potencialmente sérios, como tumores suprarrenais ou ovarianos.
   C. História ponderal.
   D. História medicamentosa.
   E. História familiar.
   F. O hirsutismo isolado é, de modo geral, uma condição benigna.

II. Exame físico
   A. Verificar e quantificar o aumento dos pelos nas regiões dependentes de androgênio.
   B. Verificar se existem evidências de virilização, tais como aumento do clitóris, voz mais grave, alopecia

frontal, aumento da musculatura e perda do contorno corporal feminino.

C. Buscar evidências de síndrome de Cushing, como estrias na pele, adelgaçamento da pele ou equimoses.

D. Biotipo. A altura, o peso corporal e o cálculo do índice de massa corporal (IMC) devem ser determinados. Muitas mulheres com a síndrome do ovário policístico são obesas.

Tabela 11.5 Diagnóstico diferencial de condições associadas a hirsutismo e suas manifestações específicas.

Diagnóstico diferencial	Manifestações específicas
Hirsutismo idiopático	Hirsutismo sem outras anormalidades clínicas ou bioquímicas
Síndrome do ovário policístico (SOPC)	Hirsutismo que surge por ocasião da puberdade, aumento gradativo do crescimento dos pelos, irregularidade menstrual, obesidade, intolerância à glicose
Hiperprolactinemia	Galactorreia e/ou amenorreia podem ocorrer
Medicamentos	Danazol, progestinas androgênicas, fenotiazinas, fenitoína, diazóxido, minoxidil; ciclosporina pode causar hipertricose
Hiperplasia congênita das glândulas suprarrenais de aparecimento tardio	Habitualmente, manifesta-se por ocasião do nascimento ou no primeiro ano de vida, contudo, a forma não clássica de deficiência de 21α-hidroxilase pode manifestar-se no período pré-puberal; 17α-hidroxiprogesterona > 1.000 ng/dℓ após administração de hormônio adrenocorticotrófico; menos frequentemente é consequente à deficiência de 11β-hidroxilase
Hipertecose	Aumento da produção ovariana de testosterona por células da teca estromal luteinizadas
Tumores ovarianos	Ocorrem, de modo geral, em mulheres mais velhas; testosterona sérica habitualmente > 150 a 200 ng/dℓ
Tumores suprarrenais	Mais frequentemente carcinomas, com ou sem evidências de síndrome de Cushing; DHEAS geralmente 800 μg/dℓ
Síndromes de resistência à insulina	Frequentemente associadas à acantose nigricans
Menopausa	Secundária à alteração da razão estrogênio/androgênio

E. Galactorreia. A ocorrência de secreção mamilar é sugestiva de hiperprolactinemia e deve ser determinado o nível sérico de prolactina.

F. Exame do abdome e da pelve. Pode revelar lesões tumorais produtoras de androgênio.

❑ Achados laboratoriais (Figura 11.10)

1. Androgênio sérico. Quase todas as mulheres com hirsutismo apresentam produção aumentada de androgênios, geralmente testosterona. O nível sérico total de testosterona é adequado para descartar a possibilidade de tumores secretores de testosterona, mas o nível de testosterona livre pode ser necessário para identificar elevações menos notáveis da testosterona, especialmente porque a proteína carreadora da testosterona, a globulina ligadora de hormônio sexual, é suprimida pelo hiperandrogenismo e pela hiperinsulinemia (nas pacientes com síndrome do ovário policístico). Os níveis de testosterona livre podem estar elevados, mesmo quando a testosterona total está normal, por causa da redução da ligação sérica. Além disso, deve ser medido o nível de DHEAS se houver a suspeita de tumor suprarrenal secretor de androgênio.
2. Prolactina sérica. Se a paciente também apresentar irregularidade menstrual, a prolactina sérica deve ser medida por causa da possibilidade de hiperprolactinemia.
3. LH sérico. As mulheres com a síndrome do ovário policístico tendem a apresentar concentrações séricas elevadas de LH e concentrações séricas normais ou baixas de FSH.
4. 17α-hidroxiprogesterona (17α-OHP). Deve-se pensar em investigação da forma não clássica de deficiência de 21-hidroxilase nas mulheres com hirsutismo de início precoce, hiperpotassemia ou história familiar de hiperplasia congênita das glândulas suprarrenais. As concentrações séricas basais de 17α-hidroxiprogesterona podem estar apenas discretamente elevadas, principalmente no final do dia. Os níveis de 17α-hidroxiprogesterona variam com o ciclo menstrual e aumentam com a ovulação. Um valor matinal superior a

300 ng/dℓno início da fase folicular é muito sugestivo de deficiência de 21-hidroxilase, e este diagnóstico pode ser confirmado por um teste de estimulação com ACTH. A resposta ao ACTH está, de modo geral, exagerada.

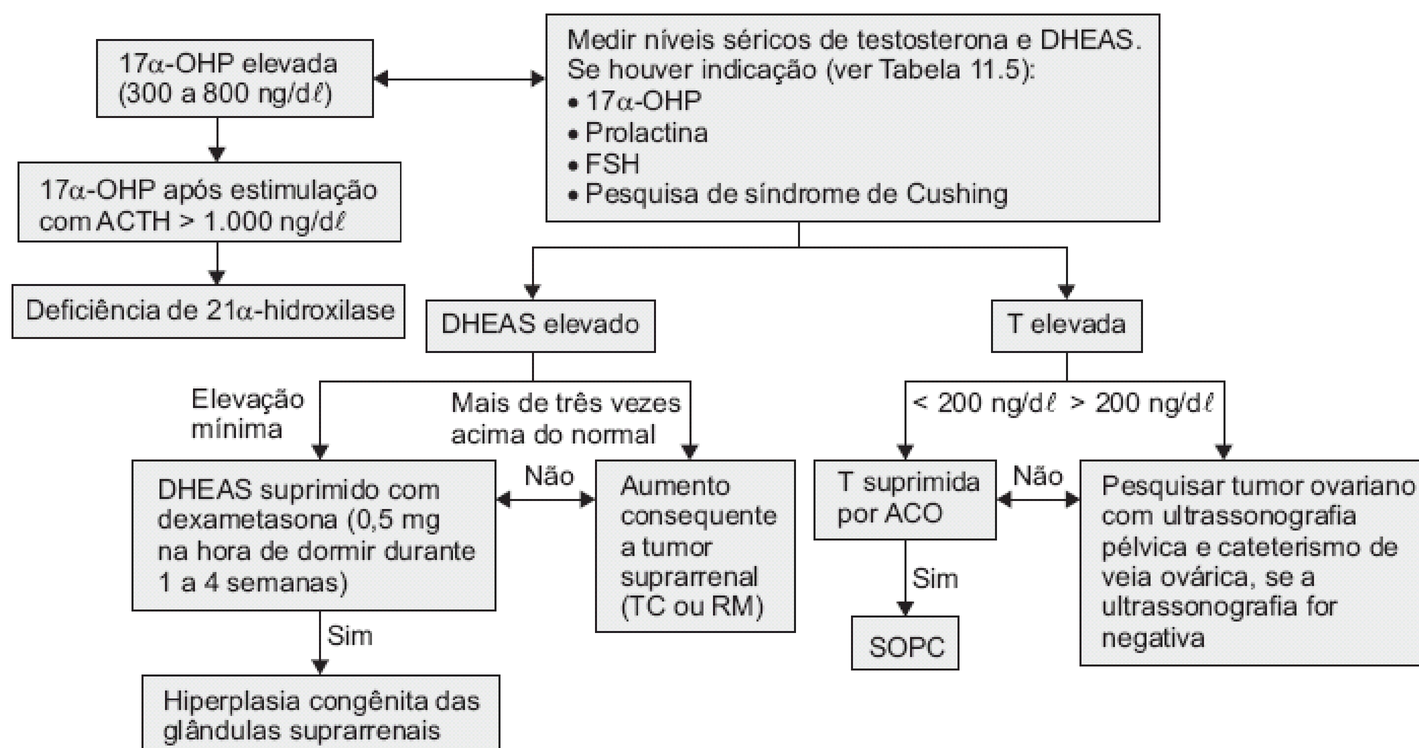


Figura 11.10 Algoritmo diagnóstico de hirsutismo. 17α-OHP, 17α-hidroxiprogesterona; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TC, tomografia computadorizada; DHEAS, sulfato de desidroepiandrosterona; FSH, hormônio foliculoestimulante; RM, ressonância magnética; ACO, anticoncepcionais orais; SOPC, síndrome do ovário policístico; T, testosterona.

5. Teste de supressão com dexametasona. A testosterona circulante tem origem e precursores ovarianos e suprarrenais (androstenediona, DHEA, DHEAS). A administração de dexametasona suprime mais a produção de androgênios pelas glândulas suprarrenais do que pelos ovários. A supressão suprarrenal normal indica produção suprarrenal de androgênios, como a hiperplasia congênita das glândulas suprarrenais. A ausência de supressão do nível de DHEAS é muito sugestiva de tumor suprarrenal secretor de androgênio.

❑ Exames de imagem (ver Figura 11.10)

Uma TC das glândulas suprarrenais é preconizada para pesquisar tumor suprarrenal produtor de androgênio quando o nível sérico de DHEAS está muito elevado. A ultrassonografia pélvica com sonda transvaginal é uma maneira efetiva de investigar tumores suprarrenais secretores de androgênio e síndrome do ovário policístico.

Leitura sugerida

Barbieri RL, Ehrmann DA. Evaluation of women with hirsutism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Barbieri RL, Ehrmann DA. Pathogenesis and cause of hirsutism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

GALACTORREIA

❑ Definição

Galactorreia consiste em secreção de leite ou material semelhante a leite pelas mamas na ausência de gestação ou 6 meses após o parto quando a mulher não está amamentando.

❑ Visão geral

A galactorreia precisa ser diferenciada de outros tipos de secreção mamilar. Normalmente, a galactorreia manifesta-se como secreção mamilar láctea bilateral que envolve múltiplos ductos. Líquido verde, amarelo, sanguinolento ou multicolorido deve levar à investigação de outras causas de secreção mamilar. Quando a inspeção macroscópica não possibilita a identificação da secreção mamilar, o exame microscópico pode ser útil. O leite é rico em lipídios, e, portanto, uma coloração para gordura é extremamente sensível na confirmação do diagnóstico de galactorreia.

❑ Causas comuns (Tabela 11.6)

I. Causas fisiológicas

   A. Galactorreia consequente à perpetuação ou reativação da lactação. Representa a grande maioria dos casos de galactorreia. De modo geral, os níveis de prolactina, a menstruação e a fertilidade estão normais. A reativação da lactação relacionada com a gravidez pode ocorrer após um aborto espontâneo no primeiro trimestre da gravidez, após aborto terapêutico ou após gravidez ectópica.

   B. Distúrbios da parede torácica. Embora ocorra raramente, a lesão da parede torácica (p. ex., por intervenções cirúrgicas, como mastectomia, traumatismo, tumores infiltrativos, erupção cutânea do herpes-zóster) pode provocar galactorreia. É possível ou não existir hiperprolactinemia. Não se conhece o mecanismo da formação de leite nesses casos, mas pode ser resultante de estimulação neuronal crônica das mamas para o hipotálamo. Outras causas têm de ser descartadas antes de atribuir a galactorreia a esta causa.

II. Causas patológicas

   A. Tumores hipofisários. A investigação mais importante a ser feita na paciente com galactorreia é de tumor hipofisário.

   B. Galactorreia idiopática com amenorreia. De modo geral, as pacientes deste grupo apresentam níveis elevados de prolactina e estudos de imagem normais. Os mecanismos possíveis desse distúrbio incluem interferência do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH), liberação no hipotálamo pela prolactina, alternância da sensibilidade hipofisária ao LHRH ou interferência na ação esteroidogênica das gonadotropinas no nível dos ovários.

   C. Síndromes anovulatórias

      1. Síndrome de Chiari-Frommel. Caracteriza-se por galactorreia e amenorreia que ocorrem mais de 6 meses após o parto na ausência de aleitamento e de tumor hipofisário. Aproximadamente 50% dessas mulheres têm ciclos menstruais normais nos meses seguintes. Um pequeno número apresenta microadenomas hipofisários ocultos, os quais possivelmente tornam-se clinicamente evidentes com o passar do tempo.

      2. Síndrome do ovário policístico (SOPC). Caracteriza-se por obesidade, oligomenorreia, infertilidade e hirsutismo. Níveis elevados de prolactina podem acompanhar esta síndrome, resultando assim em galactorreia.

   D. Endocrinopatias

      1. Hipotireoidismo é uma causa rara de galactorreia. Os níveis de prolactina podem estar normais ou discretamente elevados. A galactorreia é corrigida pela restauração do eutireoidismo.

      2. Galactorreia é um achado frequente em mulheres com tireotoxicose. O nível sérico de prolactina está normal e o mecanismo da galactorreia não é conhecido.

      3. A síndrome de Cushing e a acromegalia podem estar associadas à galactorreia. A investigação diagnóstica dessas condições deve ser realizada apenas se houver sinais e sintomas específicos.

   E. Produção ectópica de prolactina. Trata-se de uma causa muito rara de galactorreia, e outras etiologias devem ser descartadas primeiro. Os tumores que têm sido associados à produção ectópica de prolactina incluem carcinoma de células renais e carcinoma broncogênico.

Tabela 11.6 Causas de galactorreia.

Causas fisiológicas

- Estimulação mamária excessiva ou roupas apertadas
- Perpetuação ou reativação da lactação pós-parto
- Estresse, cirurgia, punção venosa
- Coito
- Pseudociese

Causas patológicas

Distúrbios hipofisários

- Prolactinomas
- Angiossarcoma hipofisário
- Acromegalia
- Doença de Cushing
- Síndrome da sela vazia
- Compressão ou transecção da haste hipofisária (pós-cirúrgica, traumatismo cranioencefálico, tumor)

Distúrbios do sistema nervoso central e do hipotálamo

- Craniofaringioma
- Cisto da bolsa de Rathke
- Pinealomas ectópicos
- Encefalite
- Pseudotumor cerebral
- Processos hipotalâmicos infiltrativos (p. ex., glioma, histiocitose, sarcoidose e tuberculose)
- Irradiação

Distúrbios metabólicos e endocrinológicos

- Carcinoma ou hiperplasia das glândulas suprarrenais
- Hipotireoidismo ou hipertireoidismo
- Hepatopatia
- Insuficiência renal crônica
- Síndrome de Sheehan
- Distúrbios anovulatórios (p. ex., síndrome do ovário policístico e síndrome de Chiari-Frommel)
- Galactorreia e amenorreia idiopáticas

Lesões da parede torácica

Produção ectópica de prolactina

- Carcinoma broncogênico
- Carcinoma de células renais

Causas farmacológicas

- Antidepressivos (p. ex., tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase [IMAO] e inibidores seletivos da receptação de serotonina [ISRS])
- Neurolépticos (p. ex., fenotiazinas e butirofenonas)
- Opiáceos e narcóticos

- Bloqueadores H2 (p. ex., cimetidina)
- Anticoncepcionais orais
- Bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., verapamil)
- Benzaminas (p. ex., metoclopramida)
- Bloqueadores dos receptores alfa (p. ex., reserpina e metildopa)
- Cocaína
- Anfetaminas

Funcional/idiopática

III. Causas farmacológicas

A. Galactorreia associada a níveis elevados de prolactina. A maioria dos fármacos que provocam liberação de prolactina inibem os receptores de dopamina (p. ex., neurolépticos) ou depletam dopamina nos neurônios tuberoinfundibulares (p. ex., alfabloqueadores de ação central). Todos os tipos de antidepressivos causam galactorreia, mas os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) fazem-no com mais frequência do que os outros antidepressivos.

B. Galactorreia associada a anticoncepcionais orais (ACO). Tanto o uso quanto a suspensão dos anticoncepcionais orais podem causar galactorreia. Não são conhecidos os mecanismos exatos. A interrupção abrupta do estrogênio e da progesterona por ocasião do parto pode deflagrar a produção de leite. O estrogênio na dose usada na terapia de reposição hormonal não se acompanha de galactorreia.

❑ Quando suspeitar?

O diagnóstico diferencial da galactorreia é amplo. A meta é identificar o pequeno número de mulheres com adenoma hipofisário ou outras lesões expansivas como causa da galactorreia.

I. Anamnese

A. Histórias menstrual e reprodutiva: galactorreia pode ocorrer durante a gravidez, inclusive a gravidez ectópica, e no período pós-parto imediato. A hiperprolactinemia pode resultar em hipoestrogenemia, com amenorreia e infertilidade. Níveis mais altos de prolactina estão associados a alterações menstruais mais significativas. Galactorreia em homens sugere um processo patológico e sempre é uma indicação de investigação diagnóstica agressiva de adenoma hipofisário e hipogonadismo.

B. História medicamentosa.

C. História pregressa de cirurgia, traumatismo ou erupção de herpes-zóster na parede torácica.

II. Exame físico (Figura 11.11)

A. Exame oftalmológico: verificar acuidade visual e campos visuais e examinar os nervos cranianos. Verificar se existem sinais/sintomas de doenças hipofisárias, como neuropatias cranianas (nervos III, IV ou VI), déficits dos campos visuais (hemianopsia bitemporal, compressão do quiasma óptico ou do nervo óptico) ou cefaleia.

B. Exame das mamas e da parede torácica: confirmar a existência de galactorreia; palpar à procura de massas, cicatrizes e erupção cutânea. Devem ser solicitados exames laboratoriais para avaliar a função endócrina sem a realização de exame das mamas nem estimulação dos mamilos.

C. Exame da pele: observar se a textura da pele é anormal (p. ex., mixedema), se existem estriais, pigmentação ou hirsutismo.

D. Exame endocrinológico: avaliar se existe disfunção tireóidea, estigmas da síndrome de Cushing (estrias, giba de búfalo e obesidade central) e acromegalia. Anormalidades da temperatura corporal e da regulação da sede e do apetite sugerem doença hipotalâmica.

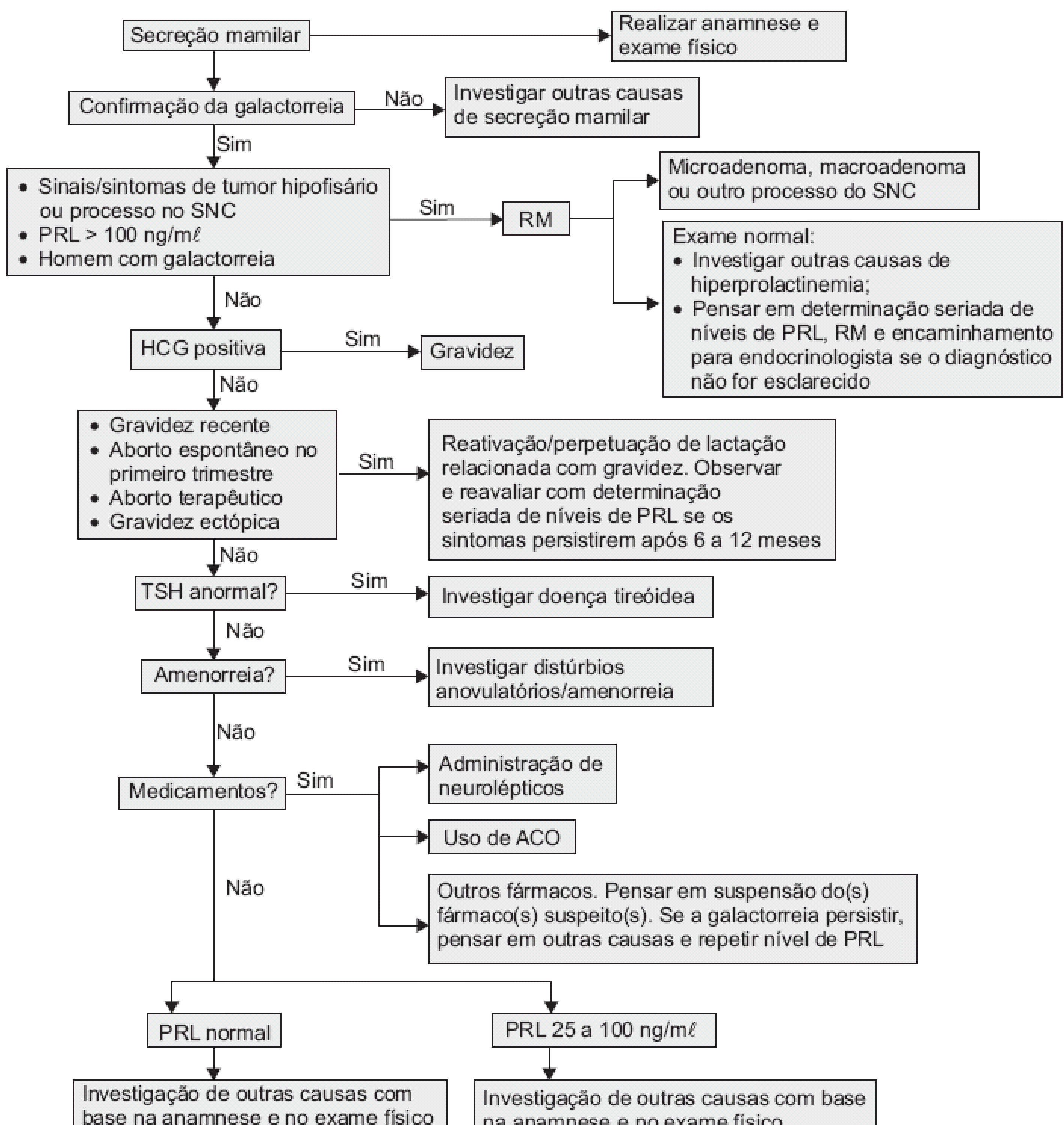
E. Exame pélvico: verificar as dimensões do útero e dos ovários à procura de causas de amenorreia e anovulação.

❑ Achados laboratoriais

1. Prolactina sérica: as concentrações elevam-se discretamente durante o sono, no decorrer de exercícios vigorosos, ocasionalmente durante estresse emocional ou físico, ao longo da estimulação mamária intensa e de refeições hiperproteicas. Portanto, um valor discretamente elevado deve ser confirmado antes de aventar-se o diagnóstico de hiperprolactinemia. O aumento discreto dos níveis de prolactina deve levar à investigação de tumor, mesmo se não for identificada outra causa evidente de hiperprolactinemia ou se houver sintomas e sinais de processos na hipófise e no sistema nervoso central (SNC).
2. Nível de beta-HCG: deve ser verificado para descartar a possibilidade de gravidez.
3. Nível sérico de TSH: para investigação de hipertireoidismo ou hipotireoidismo.
4. Pensar em investigação de endocrinopatias menos comuns, como síndrome de Cushing e acromegalia, após serem descartadas causas mais comuns e apenas se a anamnese e os achados no exame físico levantarem suspeita clínica.

❑ Exames de imagem

TC de alta resolução ou RM são úteis na localização de tumores hipofisários.



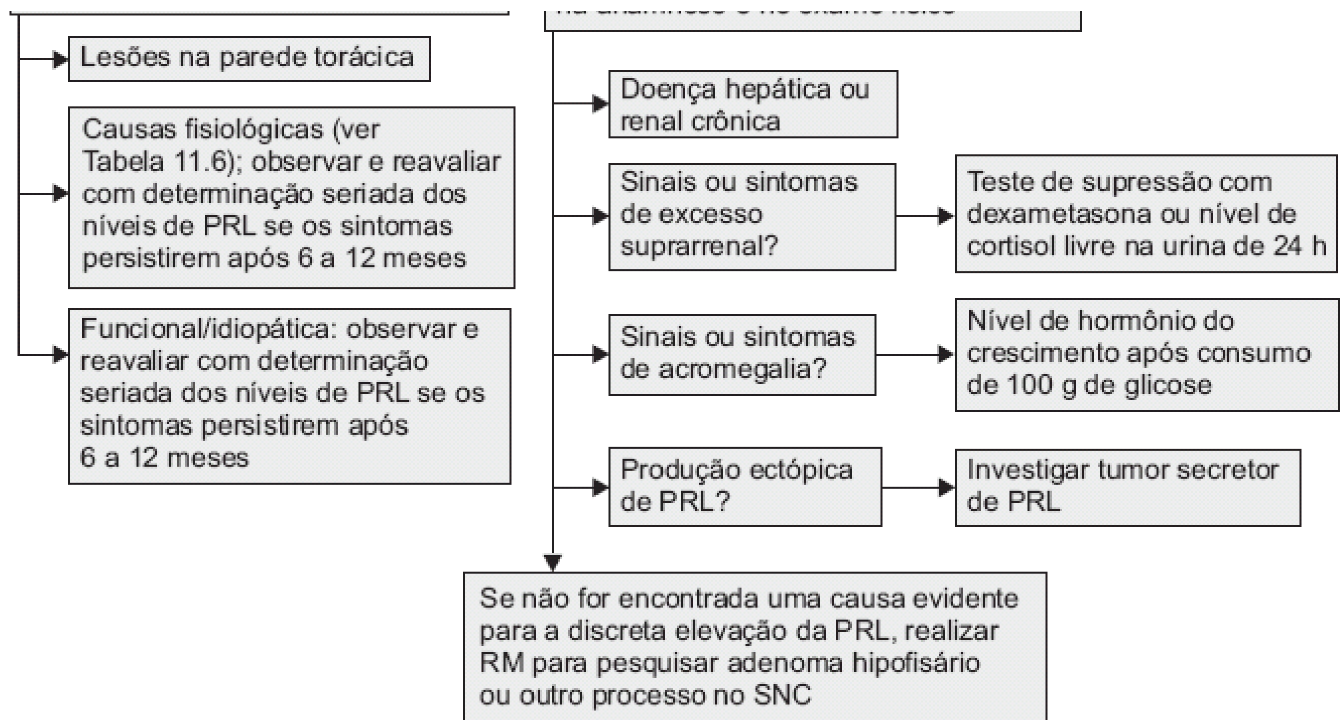


Figura 11.11 Algoritmo de investigação diagnóstica de galactorreia. SNC, sistema nervoso central; HCG, gonadotropina coriônica humana; RM, ressonância magnética; ACO, anticoncepcional oral; PRL, prolactina; TSH, hormônio tireoestimulante.

Leitura sugerida

Golshan M, Iglehart D. Nipple discharge. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Snyder PJ. Causes of hyperprolactinemia. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Snyder PJ. Clinical manifestations and diagnosis of hyperprolactinemia. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

HIPOGONADISMO MASCULINO

❑ Definição

Hipogonadismo masculino consiste na redução de uma ou das duas funções dos testículos – produção de espermatozoides e/ou produção de testosterona. A causa básica é uma doença ou lesão dos testículos (hipogonadismo primário) ou uma enfermidade da hipófise ou do hipotálamo (hipogonadismo secundário) (Tabela 11.7).

❑ Quando se deve suspeitar?

De modo geral, as manifestações iniciais nos homens pós-púberes incluem redução da energia e da libido, enquanto as manifestações tardias incluem diminuição dos pelos dependentes de androgênio, da massa muscular e da densidade mineral óssea. Todavia, existem considerações relacionadas com a idade ou fisiológicas.

- As manifestações em lactentes incluem genitália ambígua ou criptorquidia (lembrando sempre que um testículo retrátil geralmente desce para o escroto no primeiro ano de vida). Um micropênis por ocasião do nascimento pode indicar deficiência do hormônio liberador de gonadotropina durante o terceiro trimestre de gravidez.
- As manifestações em adolescentes do sexo masculino podem representar falha ao conter alterações puberais na velocidade normal. Isso resulta de concentrações séricas baixas de testosterona e normais ou subnormais de LH (hormônio luteinizante) e/ou de FSH (hormônio foliculoestimulante). Se o retardo da puberdade for curto, a correção ocorre espontaneamente. Todavia, pode resultar de hipogonadismo secundário, que se torna uma possibilidade mais provável quanto maior for o retardo.

- O obeso mórbido (IMC > 40) apresenta hipogonadismo secundário assim como redução progressiva da concentração sérica da proteína ligadora de hormônios sexuais.
- Nos homens idosos, embora a concentração sérica da testosterona total caia pouco, a testosterona livre diminui significativamente, de modo que os níveis após os 80 anos são metade a um terço dos níveis aos 20 anos.
- Nas duas classes de hipogonadismo masculino (primário ou secundário), existem causas congênitas e adquiridas. As causas congênitas primárias incluem a síndrome de Klinefelter (47XXY) e os distúrbios da síntese de androgênio, enquanto as causas adquiridas primárias incluem infecções (p. ex., caxumba e orquite), traumatismo e quimioterapia ou radioterapia. As causas congênitas secundárias abrangem a síndrome de Kallmann, hipopituitarismo e hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, enquanto as causas adquiridas secundárias englobam lesões tumorais na hipófise ou no hipotálamo, hiperprolactinemia e traumatismo na base do crânio.

Tabela 11.7 Diagnóstico laboratorial de hipogonadismo masculino e causas primárias e secundárias.

Exame	Resultado	Causa
Hipogonadismo (produtos dos testículos)		
Testosterona total sérica	Baixa	Baixa
e/ou		
Concentração de espermatozoides	Diminuída	Diminuída
Causa de hipogonadismo (lesão testicular versus doença hipofisária ou hipotalâmica)		
LH e FSH	Elevados	Lesão ou doença testicular (hipogonadismo primário)
	Não elevados	Doença hipofisária ou hipotalâmica (hipogonadismo secundário)

❑ Achados laboratoriais

- O exame complementar importante para diagnóstico de hipogonadismo masculino é a determinação da concentração sérica de testosterona – o valor baixo indica a existência da condição. A concentração sérica de testosterona total (testosterona livre + testosterona ligada a proteínas) reflete acuradamente a secreção de testosterona na maioria dos casos. A determinação da concentração sérica de testosterona livre poderia ser solicitada nos casos de obesidade (redução da ligação da testosterona às proteínas) ou senescência masculina (aumenta discretamente a ligação às proteínas). O horário da coleta de soro em homens jovens deve levar em conta a variação diurna dos níveis de testosterona, que são máximos por volta de 8 h (aproximadamente 70% do máximo). A medida deve ser repetida se o primeiro valor neste horário for baixo ou limítrofe ou não compatível com o quadro clínico. Se os níveis de testosterona estiverem normais e houver infertilidade, deve ser realizado espermograma para investigação diagnóstica adicional.
- Se a concentração sérica de testosterona for normal mas a contagem de espermatozoides estiver baixa, os níveis de gonadotropinas devem ser determinados. Se o nível de LH for normal e o nível de FSH for alto, isto é um indício de lesão dos túbulos seminíferos (não comprometendo a produção de testosterona pelas células de Leydig).
- Caso a concentração sérica de testosterona esteja baixa ou limítrofe e a contagem de espermatozoides apenas baixa, os níveis de LH e FSH conseguem diferenciar as causas primárias das secundárias de hipogonadismo. Se os níveis de gonadotropinas estiverem acima do normal, isto indica hipogonadismo primário. Na hipótese de os níveis de gonadotropinas apresentarem-se normais ou baixos, tal cenário

sugere hipogonadismo secundário.

- Na Tabela 11.7, é exposto um resumo do diagnóstico de hipogonadismo e a diferenciação das causas primárias e secundárias.

Leitura sugerida

Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP *et al*. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism – a treatable form from male infertility. *N Engl J Med*. 1997; 336:410-15.

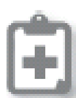
Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med*. 1998; 158:1309 – 1314.

Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 56:1278-81.

Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79:997-1000.

Mingrone G, Greco AV, Giancaterini A *et al*. Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsortive surgery. *Atherosclerosis*. 2002; 161:455-62.

Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 59:955-62.



HIPÓFISE, DISTÚRBIOS DA

HIPOPITUITARISMO

❑ Definição

Hipopituitarismo é a deficiência de um ou mais hormônios hipofisários resultantes de disfunção hipofisária ou hipotalâmica. O termo pan-hipopituitarismo é empregado quando todos os hormônios da adeno-hipófise estão ausentes. Caso também exista doença hipotalâmica, pode ocorrer deficiência de vasopressina.

❑ Visão geral

A prevalência de hipopituitarismo é de 46 casos por 100.000 indivíduos. A incidência é de aproximadamente 4 casos por 100.000 ao ano.

❑ Causas

Os tumores hipofisários e outros processos neoplásicos são as causas mais comuns de hipopituitarismo adquirido.

I. Doenças da hipófise
   1. Lesões expansivas. Incluem adenomas hipofisários, cistos, hipofisite linfocítica, cânceres metastáticos e outras lesões.
   2. Após cirurgia ou radioterapia da hipófise.
   3. Doenças infiltrativas
      a. A hemocromatose hereditária na hipófise caracteriza-se por deposição de ferro nas células hipofisárias, que resulta em deficiências hormonais.
      b. A hipofisite linfocítica frequentemente acompanha a gravidez e ocorre no período pós-parto. Inicialmente, trata-se de infiltração linfocítica e aumento das dimensões da hipófise, seguida por destruição das células hipofisárias. Tipicamente, os pacientes sentem cefaleia de intensidade desproporcional ao tamanho da lesão e apresentam hipopituitarismo.
   4. Infarto hipofisário (síndrome de Sheehan). Tipicamente, as pacientes apresentaram hemorragia pós-parto substancial que provocou hipotensão e exigiu transfusões de sangue. Hipopituitarismo grave pode ocorrer nos primeiros dias ou durante as semanas após o parto, e as pacientes apresentam letargia, anorexia, perda ponderal e incapacidade de lactação.
   5. Apoplexia hipofisária. Hemorragia súbita para a glândula hipófise é denominada apoplexia pituitária. Com

frequência, a hemorragia ocorre em um adenoma hipofisário. As manifestações são cefaleia de instalação abrupta, defeitos dos nervos cranianos, defeitos visuais e hipopituitarismo.

6. Síndrome da sela vazia. O termo sela vazia descreve o aumento da sela turca que não é totalmente preenchida por tecido hipofisário.
   a. Sela vazia primária é consequente a defeito congênito no diafragma da sela turca.
   b. Sela vazia secundária decorre de cirurgia, radioterapia ou infarto tumoral.
7. Defeitos genéticos. Já foram identificadas mutações nos genes que codificam fatores de transcrição necessários para a diferenciação das células da adeno-hipófise, e elas provocam deficiência congênita de um ou mais hormônios hipofisários.

II. Doenças do hipotálamo
   A. Lesões expansivas. Incluem tumores benignos, como craniofaringiomas, e tumores malignos metastáticos, entre os quais carcinomas de mama e pulmão.
   B. Irradiação do hipotálamo. Com frequência associada à radioterapia de tumores cerebrais e carcinomas nasofaríngeos.
   C. Doenças infiltrativas. Sarcoidose e histiocitose de células de Langerhans podem causar deficiência de hormônios da adeno-hipófise.
   D. Infecções. A etiologia mais comum é meningite tuberculosa.
   E. Fratura da base do crânio ou traumatismo cranioencefálico (TCE).

❑ Quando suspeitar?

Deve-se suspeitar de hipopituitarismo sempre que o paciente apresentar defeitos na linha média ou massas (tumores) hipotalâmicos e/ou hipofisários. Os sinais/sintomas são secundários, principalmente a disfunção da glândula-alvo (ou seja, tireoide, glândulas suprarrenais, gônadas) consequente à deficiência de TSH, ACTH, hormônio do crescimento (GH) ou gonadotropina, mas também podem estar relacionados com sintomas localizados se existir uma massa (ou seja, cefaleia, distúrbios visuais). Na apoplexia hipofisária, os sinais/sintomas podem ser significativos.

❑ Achados laboratoriais

I. ACTH e cortisol
   1. Secreção basal de ACTH. As concentrações séricas de cortisol devem ser determinadas entre 8 h e 9 h. Valores de cortisol séricos iguais ou inferiores a 3 μg/dℓ são muito sugestivos de deficiência de cortisol e no paciente com doença hipofisária ou hipotalâmica indica deficiência de ACTH. Valores de cortisol iguais ou superiores a 18 μg/dℓ indicam secreção basal suficiente de ACTH. Números entre 3 e 18 μg/dℓ, persistentes na repetição do exame, são um indício da necessidade de investigação da reserva de ACTH.
   2. Reserva de ACTH
      a. Teste da metirapona. A metirapona bloqueia a conversão de 11-desoxicortisol em cortisol por CYP11B1 (11β-hidroxilase, P450c11), a última etapa da síntese de cortisol, e induz uma queda rápida de cortisol e elevação do 11-desoxicortisol no soro. O teste da metirapona pode ser realizado com dose única durante a noite ou por 2 a 3 dias. As concentrações séricas de cortisol e 11-desoxicortisol devem ser determinadas às 8 h, sendo considerada uma resposta normal à concentração sérica de 11-desoxicortisol de 7 a 22 μg/dℓ neste período. Uma concentração sérica de cortisol às 8 h inferior a 5 μg/dℓ confirma bloqueio adequado pela metirapona e, assim, documenta adesão e metabolismo normal da metirapona. As concentrações séricas de 11-desoxicortisol inferiores a 7 μg/dℓ associadas à supressão concomitante dos valores de cortisol indicam insuficiência suprarrenal.
      b. Teste de tolerância à insulina (teste de hipoglicemia induzida por insulina). Os pacientes devem receber insulina na dose de 0,1 UI/kg IV e os níveis de glicose e cortisol devem ser determinados 15, 30, 60, 90 e 120 min após a injeção. Se o nível de glicose cair para 35 a 40 mg/dℓ, o nível de cortisol deve aumentar para mais de 18 μg/dℓ. Níveis de cortisol diminuídos indicam insuficiência adrenocortical secundária ao hipopituitarismo. O teste exige observação cuidadosa de hipoglicemia,

sendo arriscada a sua realização em pacientes com disfunção cardíaca ou neurológica.

c. Teste de estimulação com ACTH. A cosintropina nada mais é que ACTH sintético, com potência biológica plena do ACTH nativo, além de ser um estimulador rápido da secreção de aldosterona e cortisol. A resposta ao ACTH varia de acordo com o distúrbio subjacente. Se o paciente apresentar hipopituitarismo associado à secreção deficiente de ACTH e insuficiência suprarrenal secundária, então, as glândulas suprarrenais intrinsecamente normais devem responder às concentrações estimuladoras máximas de ACTH, se elas forem administradas por um período suficiente de tempo. A resposta pode ser inferior à dos indivíduos normais e, inicialmente, pode ser mais arrastada por causa da atrofia suprarrenal resultante da estimulação cronicamente baixa pelo ACTH endógeno. Se, por outro lado, o paciente apresentar insuficiência suprarrenal primária, a secreção endógena de ACTH já está elevada e deve ocorrer pouca ou nenhuma reação ao ACTH exógeno.

II. TSH

A. Função basal. Índice de tiroxina livre (FTI) ou T4 livre na ausência de elevação apropriada de TSH é sugestivo de hipotireoidismo secundário. Deve-se descartar a possibilidade de uso de medicamentos que reduzem a ligação dos hormônios tireóideos, tais como fenitoína, salsalato ou ácido acetilsalicílico (AAS) em altas doses. O paciente também deve interromper tratamento com glicocorticoide.

B. Teste do TRH. O TRH é administrado por via intravenosa (200 a 500 μg). Três amostras de sangue são coletadas para determinação do nível sérico de TSH, uma amostra imediatamente antes da injeção de TRH e outras duas 15 min e 30 min após a injeção de TRH. A elevação significativa do nível sérico de TSH em relação ao nível basal de 2 a 3 μU/mℓ é considerada normal. No hipotireoidismo secundário (hipofisário), não se observa elevação do nível diminuído de TSH. Um pico tardio é sugestivo de disfunção hipotalâmica em vez de hipofisária, mas é relativamente inespecífico.

III. Gonadotropinas

A. Níveis baixos de FSH e LH em mulheres após a menopausa ou em homens com baixas concentrações séricas de testosterona são sugestivos de deficiência de gonadotropina.

B. Teste com hormônio liberador de gonadotropina (GnRH). Os pacientes devem receber GnRH (100 μg IV) e os níveis de LH e FSH devem ser determinados aos 0, 30 e 60 min. Os níveis de LH devem aumentar em 10 UI/ℓ e os de LH em 2 UI/ℓ.

IV. Hormônio do crescimento (GH)

A. Os níveis basais de hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) são inespecíficos.

B. Testes provocativos com insulina, L-arginina, vasopressina, glucagon ou L-dopa devem ser utilizados. O nível máximo do GH deve ser superior a 5 a 10 ng/mℓ.

V. Vasopressina

A. Nível sérico do sódio, osmolalidade e osmolalidade urinária. Urina hipotônica na vigência de aumento da concentração sérica de sódio e da osmolalidade urinária é sugestiva de diabetes insípido. Urina de 24 h deve ser coletada para determinação do volume e da densidade específica.

B. Teste de privação de água. A incapacidade de concentração da urina em resposta à administração exógena de vasopressina confirma o diagnóstico de diabetes insípido central.

❑ Exames de imagem

A. A RM (sequências ponderadas em T1 e T2, com ou sem gadolínio) é a primeira opção para a investigação de processos na hipófise, no hipotálamo e no pedículo hipofisário.

B. Uma TC de alta resolução com cortes finos através da fossa hipofisial é uma alternativa razoável.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Snyder PJ. Causes of hypopituitarism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Snyder PJ. Clinical manifestations of hypopituitarism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.
Snyder PJ. Diagnosis of hypopituitarism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

TUMORES HIPOFISÁRIOS

❑ Definição

Os tumores hipofisários consistem em quaisquer massas na glândula hipófise, independentemente das dimensões ou dos sinais/sintomas.

❑ Visão geral

Os adenomas hipofisários são a causa mais comum de massas (tumores) na sela turca. A maioria desses tumores é considerada benigna.

❑ Classificação

I. Tumores hormonalmente ativos
   A. Tumores secretores de hormônio do crescimento.
   B. Tumores secretores de prolactina.
   C. Tumores secretores de ACTH.

II. Tumores hormonalmente inativos
   A. Adenoma hipofisário não secretor.
   B. Tumor metastático (as mamas e os pulmões são os locais primários mais comuns).
   C. Outros tumores cerebrais, tais como craniofaringioma, meningioma e glioma.

❑ Quando suspeitar?

As massas (tumores) hipofisárias podem ter manifestações neurológicas, anormalidades relacionadas com secreção insuficiente ou excessiva de hormônios hipofisários, ou ser um achado incidental em exames de imagem realizados por outros motivos.

I. Sintomas
   A. Tumores hormonalmente ativos podem estar associados a manifestações de secreção ou deficiência.
      a. Tumores secretores de hormônio do crescimento podem manifestar-se como acromegalia.
      b. Tumores secretores de prolactina podem manifestar-se na forma de galactorreia.
      c. Tumores secretores de ACTH podem manifestar-se como síndrome de Cushing.
   B. Os tumores não secretores não se tornam sintomáticos até suas dimensões tornarem-se suficientes para provocar insuficiência de hormônios hipofisários (p. ex., disfunção gonadal, hipotireoidismo secundário, insuficiência suprarrenal, retardo do crescimento e retardo da puberdade).
   C. Sintomas neurológicos
      a. Defeitos visuais. O comprometimento visual é o sintoma que mais frequentemente leva um paciente com adenoma não funcional a procurar assistência médica. O comprometimento visual é provocado por extensão suprasselar do adenoma, resultando em compressão do quiasma óptico. A queixa mais frequente consiste em diminuição da visão nos campos temporais (hemianopsia bitemporal).
      b. Cefaleia.
      c. Diplopia.

II. Sinais
   A. Apoplexia hipofisária. Hemorragia súbita para o adenoma pode causar cefaleia excruciante e diplopia. Habitualmente, isso ocorre de modo espontâneo, embora possa ser precipitada pela administração de um anticoagulante.
   B. Incidentaloma hipofisário. Massas hipofisárias descobertas incidentalmente em exames de imagem são

investigadas com base em suas dimensões. O termo microadenomas incidentais descreve massas com menos de 10 mm de diâmetro. Os pacientes com microadenomas devem ser avaliados clinicamente à procura de sinais de hipersecreção hormonal e quimicamente para busca de hipersecreção por causa de sinais clínicos. Os níveis séricos de prolactina devem ser determinados se não houver suspeita clínica de hipersecreção hormonal. Quando for identificado um macroadenoma (diâmetro igual ou maior que 10 mm), deve-se procurar sinais de excesso hormonal, sendo obrigatória a avaliação da função hipofisária global e dos campos visuais.

❑ Achados laboratoriais (Figura 11.12)

1. Concentração sérica de prolactina superior a 200 ng/mℓ quase sempre indica prolactinoma, embora outras causas devam ser aventadas, tais como gravidez, lactação, estresse, uso de antagonistas dos receptores de dopamina (p. ex., neurolépticos, metoclopramida), hipotireoidismo primário e insuficiência renal. Concentrações entre 20 e 200 ng/mℓ poderiam ser consequentes a adenoma lactotrófico ou outras massas selares. O achado de um tumor grande com elevação mínima dos níveis de prolactina indica que o tumor não é um prolactinoma, mas está provocando compressão do pedículo hipofisário e perda da inibição da dopamina pela secreção de dopamina.
2. O melhor exame para o diagnóstico de acromegalia e tumores secretores de hormônio do crescimento (GH) é a determinação das concentrações séricas do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I). Os níveis de IGF-I precisam ser corrigidos de acordo com o sexo e a idade. Quando os pacientes apresentam níveis não esclarecedores, pode ser determinada a secreção sérica de hormônio do crescimento após a administração oral de glicose. As determinações aleatórias do hormônio do crescimento não são confiáveis porque este é secretado episodicamente e pode estar elevado na vigência de ansiedade, exercícios físicos, doença física, insuficiência renal crônica e diabetes melito.
3. Quantificação do cortisol livre na urina de 24 h ou determinação do cortisol salivar à meia-noite para pesquisa da doença de Cushing.
4. Determinar níveis de LH, FSH e testosterona em pacientes do sexo masculino ou estradiol nas pacientes.
5. Determinar níveis de TSH e T4 livre para avaliar a função tireóidea.

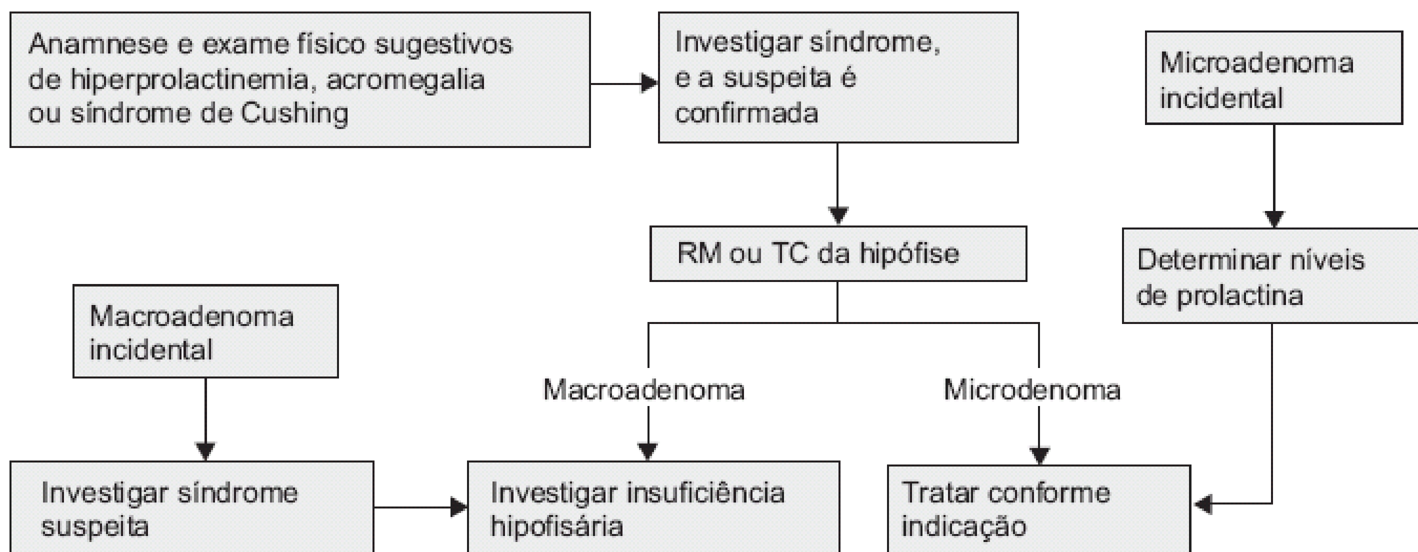


Figura 11.12 Algoritmo do tumor hipofisário. TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

Snyder PJ. Causes, presentation and evaluation of sellar masses. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Snyder PJ. Clinical manifestations and diagnosis of gonadotroph and other clinically nonfunctioning adenomas. In:

Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.
Snyder PJ. Pituitary incidentaloma. In: Rose B, ed. UpToDate, Waltham, MA: *UpToDate* Inc., 2009.

DIABETES INSÍPIDO

❑ Definição

O diabetes insípido (DI) caracteriza-se pela eliminação de grandes volumes de urina hipotônica diluída.

❑ Causas comuns

1. O DI central é causado pela incapacidade de o sistema neuro-hipofisário sintetizar ou secretar vasopressina (hormônio antidiurético [HAD]), na forma central completa do DI os níveis de HAD não são detectáveis e a poliúria é intensa. Na forma central parcial do DI, os níveis de HAD são subnormais, mas detectáveis, e a poliúria é menos extrema. As causas mais comuns de DI central incluem as seguintes:
   a. Doença idiopática. Já foi sugerido que muitos pacientes apresentam destruição autoimune das células produtoras de HAD.
   b. Distúrbios familiares e congênitos.
   c. Tumores primários ou secundários. Mais frequentemente, tumores intrasselares e suprasselares primários, inclusive craniofaringiomas e germinomas, carcinomas metastáticos (pulmão, mama), leucemias e linfomas.
   d. Distúrbios infiltrativos. Pacientes com histiocitose das células de Langerhans correm risco especialmente elevado de apresentar DI central. Outros distúrbios infiltrativos incluem lesões granulomatosas, como sarcoidose, tuberculose, sífilis e granulomatose de Wegener.
   e. Neurocirurgia ou traumatismo.
   f. Encefalopatia hipóxica.
   g. Após taquicardia supraventricular.
   h. Anorexia nervosa.
2. O DI nefrogênico caracteriza-se por resistência renal à ação do hormônio antidiurético, resultando em diminuição da capacidade de concentração urinária. As causas mais comuns de DI nefrogênico incluem:
   a. Insuficiência renal crônica que ocorre em pacientes com pielonefrite crônica, nefropatia por analgésicos ou nefrosclerose.
   b. Outras doenças tubulointersticiais, como doença renal policística, doença do rim policístico medular, traço ou doença falciforme, amiloidose renal e síndrome de Sjögren.
   c. Liberação de obstrução bilateral do sistema urinário.
   d. Medicamentos, como lítio, cidofovir, foscarnet, antagonistas do receptor V2 de vasopressina, anfotericina B, demeclociclina, ifosfamida, ofloxacino, orlistate e didanosina.
   e. Gravidez.
   f. Ausência hereditária de reatividade tubular renal à vasopressina em decorrência de mutações genéticas no gene do receptor V2 de vasopressina ou no gene da aquaporina 2.
   g. Depleção prolongada de potássio e hipopotassemia (a condição é revertida pela normalização dos níveis de potássio).
   h. Hipercalciúria prolongada, geralmente associada à hipercalcemia (a condição é revertida pela normalização do nível de cálcio).
3. A polidipsia primária é caracterizada por aumento primário do consumo de água, podendo ser causada por:
   a. Transtornos psicogênicos.
   b. Lesões hipotalâmicas que comprometem o centro da sede.
   c. Medicamentos (tais como tioridazina, clorpromazina, agentes anticolinérgicos) que provocam xerostomia e promovem aumento da sede.

❑ Quando suspeitar?

A principal manifestação clínica do DI é a poliúria. Esta é definida como volume urinário superior a 3 ℓ/dia em adultos e 2 ℓ/m² de área de superfície corporal nas crianças. É preciso diferenciar a poliúria de outras queixas urinárias semelhantes, como polaciúria, noctúria, urgência e incontinência urinária, que não se acompanham de aumento do débito urinário.

Com frequência, a causa da poliúria é sugerida pela anamnese, como, por exemplo, a idade de aparecimento. Na maioria dos casos de DI nefrogênico hereditário, poliúria significativa manifesta-se durante a primeira semana de vida. No DI central familiar, a poliúria apresenta-se após o primeiro ano de vida, algumas vezes no adulto jovem. Nos adultos com DI nefrogênico, aparecimento da poliúria costuma ser abrupto no DI central e quase sempre gradativo no DI nefrogênico adquirido ou na polidipsia primária. O início recente de noctúria na ausência de outras causas (p. ex., hiperplasia prostática em homens com mais de 50 anos de idade ou infecção urinária em crianças) é, com frequência, o primeiro indício de DI. História familiar de poliúria sugere as formas familiares de DI central e nefrogênico.

❑ Achados laboratoriais

1. Determinação do débito urinário. Para confirmar a ocorrência de poliúria, é solicitada coleta de urina durante 24 h ou o paciente pode manter um diário durante 24 h com registros do volume e dos horários de cada episódio de micção.
2. Sódio sérico e osmolalidade urinária. Concentração sérica baixa de sódio (inferior a137 mEq/ℓ) associada à osmolalidade urinária baixa (p. ex., menos da metade da osmolalidade plasmática) costuma indicar sobrecarga de água consequente à polidipsia primária.
   Uma concentração sérica de sódio normal alta (> 142 mEq/ℓ) é sugestiva de diabetes insípido, sobretudo se a osmolalidade urinária for inferior a plasmática. Uma concentração sérica de sódio normal não ajuda o diagnóstico, contudo, se estiver associada a osmolalidade urinária superior a 600 mOsm/kg, descarta o diagnóstico de DI. Hipernatremia durante o primeiro ano de vida é um achado comum no DI nefrogênico hereditário.
3. Teste de privação de água (também conhecido como teste de restrição de água). Este teste é importante na diferenciação das principais formas de DI. Cada uma das causas de DI induz um padrão distinto quando há privação de água e administração de desmopressina (dDAVP). A forma completa de DI central está associada à osmolalidade urinária inferior a 200 mOsm/kg após a privação de água e ao aumento significativo (mais de 100%) da osmolalidade urinária depois da administração de dDAVP. A forma parcial de DI central apresenta osmolalidade urinária entre 200 e 800 mOsm/kg após a privação de água e elevação variável (15 a 50%) da osmolalidade urinária após a administração de dDAVP. Já o DI nefrogênico acompanha-se de elevação submáxima da osmolalidade urinária (geralmente abaixo de 300 mOsm/kg) após a privação de água e pouco ou nenhum aumento da osmolalidade urinária após a administração de dDAVP. A polidipsia primária está associada à elevação da osmolalidade urinária (em geral, acima de 500 mOsm/kg) após a privação de água e nenhuma resposta à administração de dDAVP.

   Os testes de privação de água em lactentes maiores e em crianças devem ser realizados no hospital sob supervisão médica cuidadosa. Não se deve permitir que o paciente perca mais de 5% de seu peso corporal.

   A privação de água não é realizada em recém-nascidos nem em lactentes muito pequenos quando existe suspeita de DI nefrogênico hereditário. O exame complementar preferido nesses casos é a administração de dDAVP com determinação da osmolalidade urinária basal e a intervalos de 30 min nas duas horas seguintes. Se a osmolalidade urinária não aumentar em mais de 100 mOsm/kg em relação ao valor basal, o diagnóstico de DI nefrogênico é feito e devem ser coletadas amostras de DNA para análise de mutação.
4. Determinação dos níveis plasmáticos de HAD. Quando os resultados do teste de privação de água não são esclarecedores, a determinação dos níveis plasmáticos de HAD é um exame valioso. Amostras de plasma basais e após privação de água (antes da administração de dDAVP) devem ser enviadas para determinação dos níveis de HAD. Os níveis plasmáticos basais de HAD devem ser baixos nos pacientes com DI central e elevados nos pacientes com DI nefrogênico. A polidipsia primária pode estar acompanhada de níveis plasmáticos normais ou baixos de HAD. Se houver elevação dos níveis plasmáticos de HAD em resposta à

elevação da osmolalidade urinária, a possibilidade de DI central é descartada. Caso ocorra elevação apropriada da osmolalidade urinária e dos níveis plasmáticos de HAD, então, a possibilidade de DI nefrogênico é descartada.

5. A diurese induzida por soluto precisa ser diferenciada do DI. A diurese induzida por soluto é uma forma de poliúria na qual grande quantidade de soluto não reabsorvível filtrado chega aos túbulos renais. O exemplo clínico mais comum de diurese induzida por soluto é a diurese glicosúrica que ocorre na hiperglicemia diabética. A osmolalidade urinária na diurese induzida por soluto é, habitualmente, superior a 300 mOsm/kg, ao contrário da urina diluída tipicamente encontrada na diurese aquosa induzida pelo DI. A excreção total de soluto (calculada na urina de 24 h a partir do produto da osmolalidade urinária pelo volume urinário) é normal na diurese aquosa (600 a 900 mOsm/kg), mas está significativamente aumentada na diurese induzida por soluto.

Leitura sugerida

Bichet DG. Clinical manifestations and causes of central diabetes insipidus. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Bichet DG. Clinical manifestations and causes of nephrogenic diabetes insipidus. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Bichet DG. Diagnosis of polyuria and diabetes insipidus. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

❑ Definição

Na síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD), ocorre liberação autônoma de HAD ou a regulação não é satisfatória. A SIHAD ocorre quando os níveis plasmáticos de HAD estão elevados e a secreção fisiológica de HAD pela neuro-hipófise estaria normalmente suprimida.

❑ Visão geral

A síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD) é a causa de hipo-osmolalidade mais comumente encontrada na prática clínica. Representa 20 a 40% de todos os pacientes com hipo-osmolalidade.

❑ Causas comuns

1. Tumores. A produção ectópica de HAD por um tumor é, geralmente, devido a um carcinoma de pulmão do tipo pequenas células, embora outros tumores pulmonares ocasionalmente sejam responsáveis. Causas menos comuns incluem carcinomas do pâncreas, do duodeno, da próstata e de cabeça e pescoço.
2. Transtornos do SNC. Numerosos transtornos do SNC, inclusive acidente vascular cerebral, hemorragia, infecção, traumatismo e psicose, podem intensificar a liberação de HAD.
3. Medicamentos. Vários fármacos podem provocar SIHAD, entre eles agentes antineoplásicos (vincristina, ciclofosfamida), antidepressivos (amitriptilina, fenotiazinas), inibidores da receptação de serotonina (fluoxetina, sertralina), clorpropamida, carbamazepina, oxcarbazepina e clofibrato.
4. Doenças pulmonares. Doenças infecciosas, tais como tuberculose e pneumonias virais e bacterianas, aspergilose e empiema podem evoluir para SIHAD. Uma resposta semelhante ocorre, ocasionalmente, em pacientes com asma, atelectasia, insuficiência respiratória aguda e pneumotórax.
5. Infecção pelo HIV.
6. Cirurgia de grande porte. As cirurgias torácicas ou abdominais de grande porte são, com frequência, associadas à hipersecreção temporária do hormônio antidiurético.

7. Deficiência hormonal. Tanto insuficiência suprarrenal quanto hipotireoidismo podem acompanhar-se de hiponatremia e SIHAD, que podem ser corrigidas pela reposição hormonal.
8. Idiopática. Alguns pacientes parecem ter SIHAD idiopática, com uma taxa mais elevada nos idosos.

❑ Quando suspeitar?

A característica da SIHAD é a hipo-osmolalidade. As manifestações clínicas de hipo-osmolalidade consistem, basicamente, em um amplo espectro de sintomas neurológicos, variando de manifestações leves e inespecíficas (p. ex., cefaleia e náuseas) até distúrbios mais significativos (p. ex., desorientação, confusão, obnubilação, déficits neurológicos focais e crises convulsivas). Esse complexo de sintomas neurológicos é chamado de encefalopatia hiponatrêmica. Manifestações não neurológicas são relativamente incomuns.

De modo geral, existe euvolemia clínica e esta é definida pela ausência de sinais de hipovolemia (ortostase, taquicardia, redução do turgor cutâneo, mucosas ressecadas) ou hipervolemia (edema subcutâneo, ascite).

❑ Achados laboratoriais

1. Osmolalidade plasmática reduzida.
2. Hiponatremia.
3. Osmolalidade urinária inapropriadamente elevada (acima de 100 mOsm/kg e, geralmente, superior a 30 mOsm/kg).
4. Concentração urinária de sódio elevada (geralmente acima de 40 mEq/ℓ).
5. Concentração sérica de ácido úrico e concentração sanguínea de ureia baixas.
6. Concentração sérica de creatinina relativamente normal.
7. Equilíbrio acidobásico e de potássio normal.
8. Causas, como insuficiência suprarrenal e hipotireoidismo, precisam ser identificadas porque a SIHAD associada pode ser corrigida pela reposição hormonal.
9. Atualmente, a determinação dos níveis plasmáticos de hormônio antidiurético tem valor muito limitado no diagnóstico da SIHAD. Existem alguns motivos para isso. Em primeiro lugar, os níveis plasmáticos elevados do HAD detectados na SIHAD geralmente permanecem dentro da faixa de referência normal e são anormais apenas em relação à osmolalidade plasmática. Em segundo, os ensaios atuais para o HAD não conseguem detectar elevações em 10 a 20% dos pacientes com SIHAD. Em terceiro lugar, a maioria dos distúrbios de depleção de volume está associada à elevação dos níveis plasmáticos de hormônio antidiurético e, portanto, não podem ser diferenciados.

Leitura sugerida

- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.
- Rose BD. Pathophysiology and etiology of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.
- Sterns RH. Evaluation of the patient with hyponatremia. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.



DISTÚRBIOS DAS GLÂNDULAS PARATIREOIDES E DO METABOLISMO MINERAL

HIPERPARATIREOIDISMO

❑ Definição

O hiperparatireoidismo primário consiste na hipersecreção autônoma de paratormônio (PTH) pelas glândulas suprarrenais, enquanto o hiperparatireoidismo secundário ocorre em pacientes com doença renal crônica em estágio avançado, que provoca retenção de fosfato, ativação inadequada da vitamina D, níveis séricos cronicamente baixos

de cálcio e, portanto, hiperplasia compensatória das glândulas suprarrenais com secreção compensatória de PTH. Este capítulo só trata do hiperparatireoidismo primário.

❑ Visão geral

O hiperparatireoidismo primário é, com frequência, identificado em pacientes assintomáticos com concentrações séricas elevadas de cálcio. A prevalência estimada é de 1 caso por 1.000 pessoas. O hiperparatireoidismo primário pode ocorrer em qualquer idade, mas a maioria dos casos ocorre em pacientes com mais de 45 anos de idade.

❑ Causas comuns

Habitualmente, o hiperparatireoidismo primário pode ser diferenciado de outras causas de hipercalcemia pela demonstração de elevação da concentração sérica de PTH.

1. O adenoma das glândulas suprarrenais é a causa mais comum de hiperparatireoidismo e representa aproximadamente 90% dos casos. A maioria dos pacientes apresenta uma glândula aumentada com um adenoma isolado. Habitualmente, as outras glândulas suprarrenais são normais.
2. A hiperplasia das glândulas suprarrenais representa aproximadamente 6% dos casos. Envolve as quatro glândulas suprarrenais e pode ocorrer isoladamente ou como parte de uma síndrome, por exemplo, a NEM do tipo 1 ou 2 ou hiperparatireoidismo familiar.
3. O carcinoma de glândulas suprarrenais é uma causa rara de hiperparatireoidismo e representa 1 a 2% dos casos. O diagnóstico de carcinoma exige a demonstração de invasão local de estrutura contígua, metástases para linfonodos ou metástases distantes.
4. A hipercalcemia hipocalciúrica familiar é causada por uma mutação inativadora no receptor sensor de cálcio nas glândulas suprarrenais e nos rins. Caracteriza-se por história familiar de hipercalcemia, aparecimento em pessoa jovem, ausência de sinais/sintomas ou complicações e, especificamente, por excreção urinária baixa de cálcio com razão de depuração (*clearance*) cálcio/creatinina (Ca/Cr) inferior a 0,01 em 90% dos pacientes. Esses pacientes têm concentrações normais ou apenas discretamente elevadas de PTH.

❑ Quando suspeitar?

Deve-se suspeitar de hiperparatireoidismo primário quando os pacientes apresentam:

1. Elevação dos níveis séricos de cálcio, especialmente quando persiste por anos.
2. Nefrolitíase.
3. Acidose metabólica.
4. Osteoporose inexplicada, dor óssea e fraturas patológicas.
5. Osteíte fibrosa cística, que se caracteriza por reabsorção óssea subperiosteal na face radial das falanges médias, afilamento progressivo da parte distal das clavículas, aspecto em "sal e pimenta" no crânio, cistos ósseos e tumores marrons dos ossos longos.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de hiperparatireoidismo primário depende da demonstração da elevação das concentrações séricas de cálcio na vigência de PTH elevado (Figura 11.13).

1. Determinação das concentrações séricas de cálcio. Um exame revelando elevação do cálcio sérico deve ser repetido para confirmar a hipercalcemia. Devem ser determinadas as concentrações séricas de cálcio ionizado e cálcio total. Os suplementos orais de cálcio e vitamina D do paciente devem ser suspensos durante a investigação laboratorial.
2. Determinação do PTH. Cerca de 80 a 90% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário apresentam elevação dos níveis de PTH. Nos outros pacientes, são encontrados níveis normais ou minimamente elevados de PTH, embora esses valores estejam inapropriadamente elevados na vigência de elevação do nível sérico de cálcio. Nos pacientes com hipercalcemia não mediada pelo PTH, o PTH intacto é inferior a 25 pg/mℓ. A proteína relacionada com o paratormônio (PTHrP), que é a causa tumoral da hipercalcemia associada ao câncer, não é detectada no ensaio para PTH intacto.
3. Excreção urinária de cálcio. A quantificação do cálcio na urina de 24 h deve ser realizada se houver a suspeita

de hipercalcemia hipocalciúrica familiar. O achado de excreção de cálcio na urina de 24 h inferior a 100 mg e de razão de depuração Ca/Cr < 0,01 confirma o diagnóstico.

4. Os pacientes com história familiar de hiperparatireoidismo ou sob suspeita de terem hiperparatireoidismo no contexto das síndromes NEM também devem ser investigados quanto à existência de distúrbios associados, sobretudo feocromocitoma e carcinoma medular da tireoide.

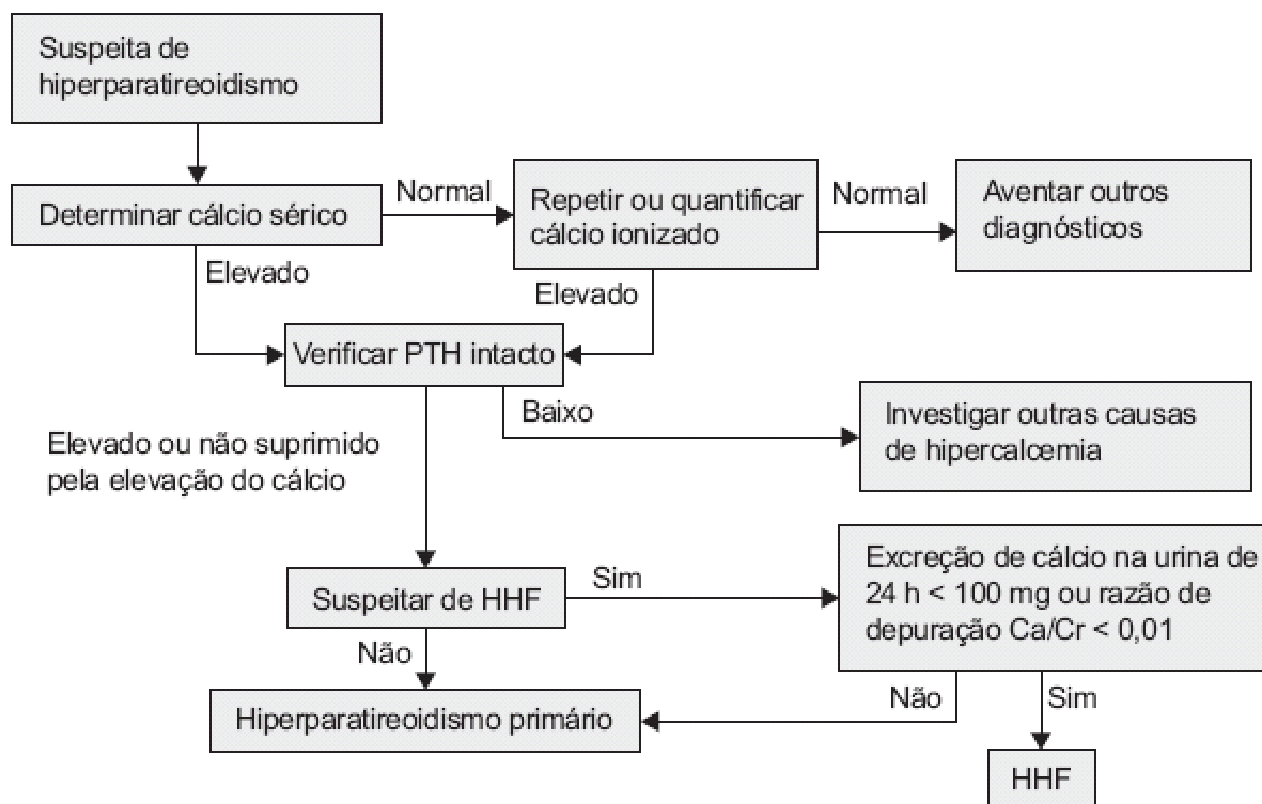


Figura 11.13 Algoritmo para investigação diagnóstica de hiperparatireoidismo. Ca/Cr, cálcio/creatinina; HHF, hipercalcemia hipocalciúrica familiar; PTH, paratormônio.

5. Metabólitos da vitamina D. Os pacientes com hiperparatireoidismo primário convertem mais calcidiol em calcitriol do que os indivíduos normais. Assim sendo, as concentrações séricas de *1,25-di-hidroxivitamina* D_3 (calcitriol) podem estar nos limites superiores da normalidade ou elevadas. Todavia, um valor elevado não é específico e geralmente não é necessário determinar o valor da *1,25-di-hidroxivitamina* D_3 (calcitriol) para confirmar o diagnóstico. Esta determinação é, entretanto, valiosa na diferenciação dos pacientes com elevação isolada de PTH na ausência de hipercalcemia consequente à deficiência de vitamina D.

❑ Exames de imagem

Os exames de localização, tais como ultrassonografia, cintigrafia com tecnécio-99m sestamibi, TC ou RM, não devem ser solicitados para estabelecer o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário, embora sejam frequentemente solicitados para facilitar a exploração unilateral do pescoço e as cirurgias minimamente invasivas.

Leitura sugerida

Fuleihan GE, Arnold A. Pathogenesis and etiology of primary hyperparathyroidism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Fuleihan GE, Silverberg SJ. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Fuleihan GE, Silverberg SJ. Diagnosis and differential diagnosis of primary hyperparathyroidism. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS *et al*. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc., 2008.

HIPERCALCEMIA

❑ Definição

Hipercalcemia consiste em concentração anormalmente elevada de compostos do cálcio no sangue circulante.

❑ Visão geral

A hipercalcemia é um problema clínico relativamente comum. Ocorre quando o aporte de cálcio na circulação excede a excreção de cálcio na urina ou a deposição nos ossos, na vigência de reabsorção óssea acelerada, absorção gastrintestinal excessiva ou redução da excreção renal de cálcio. Há muitas causas de hipercalcemia, mas o hiperparatireoidismo e as doenças malignas são as mais comuns, representando mais de 90% dos casos.

❑ Causas comuns

A hipercalcemia pode ser dividida em categorias com base nos mecanismos de aumento da reabsorção óssea e da absorção de cálcio.

1. Distúrbios associados a aumento da reabsorção óssea
   a. Hiperparatireoidismo primário.
   b. Hiperparatireoidismo secundário e terciário.
   c. Processos malignos. A etiologia mais comum no caso de tumor sólido não metastático é a secreção de PTHrP. Em raros casos, decorre da produção ectópica de PTH.
   d. Tireotoxicose.
   e. Imobilização.
   f. Doença de Paget dos ossos.
   g. Uso de tamoxifeno por pacientes com câncer de mama e metástases esqueléticas.
   h. Hipervitaminose A.
2. Distúrbios associados ao aumento da absorção de cálcio
   a. Aumento do consumo de cálcio. O consumo elevado de cálcio, como fator isolado, raramente provoca hipercalcemia, mas pode resultar em hipercalcemia quando combinado com redução da exceção urinária.
   b. Insuficiência renal crônica. Ocorre em pacientes que estão sendo tratados com carbonato de cálcio ou acetato de cálcio para quelação do fosfato dietético.
   c. Síndrome leite-álcali. O aporte exagerado de antiácidos contendo cálcio e álcalis (p. ex., carbonato de cálcio ou bicarbonato de sódio) resulta em hipercalcemia, alcalose metabólica e insuficiência renal. Tipicamente, ocorre em circunstâncias de consumo exagerado de suplementos de carbonato de cálcio para tratar osteoporose ou dispepsia.
3. A hipervitaminose D pode provocar hipercalcemia em decorrência de aumento da absorção de cálcio e da reabsorção óssea. Concentrações elevadas de 25-hidroxivitamina D (calcidiol) ou de 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol) podem resultar em hipercalcemia. Habitualmente, a concentração sérica elevada de 1,25-di-hidroxivitamina D é causada por ingestão de calcitriol como tratamento de hipoparatireoidismo ou de hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal, embora também possa ser provocada por aumento da produção endógena nos pacientes com doença granulomatosa e linfoma.
4. Outras causas:
   a. Uso de lítio.
   b. Uso de diuréticos tiazídicos.
   c. Feocromocitoma.
   d. Insuficiência suprarrenal.
   e. Rabdomiólise e insuficiência renal aguda.
   f. Intoxicação por teofilina.
   g. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

h. Condrodisplasia metafisária.
i. Deficiência congênita de lactase.

❑ Quando suspeitar?

- Os pacientes que apresentam elevação discreta da concentração sérica de cálcio (< 12 mg/dℓ)podem ser assintomáticos, sobretudo se a elevação for crônica, ou ainda relatar manifestações inespecíficas, como constipação intestinal, fadiga e depressão.
- Já os pacientes que apresentam elevação moderada da concentração sérica de cálcio (12 a 14 mg/dℓ) podem apresentar poliúria, polidipsia, náuseas, anorexia, vômitos, constipação intestinal, fraqueza muscular e alteração sensorial. A hipercalcemia aguda provoca encurtamento do intervalo QT, que reflete a diminuição do potencial de ação miocárdico.
- A hipercalcemia significativa (> 14 mg/dℓ) pode resultar na progressão das manifestações mencionadas anteriormente, além de confusão, letargia, torpor e até mesmo coma e morte.

❑ Achados laboratoriais (Tabela 11.8; Figura 11.14)

A principal meta da investigação da hipercalcemia consiste na diferenciação entre hipercalcemia mediada por PTH e hipercalcemia não mediada por PTH.

- Interpretação do cálcio sérico. Aproximadamente 40 a 50% do cálcio estão ligados a proteínas (predominantemente albumina), mas apenas a concentração do cálcio ionizado ou livre circulante é fisiologicamente importante. A hipercalcemia é causada por elevação da concentração do cálcio ionizado ou livre. Nos pacientes com hipoalbuminemia ou hiperalbuminemia, a concentração de cálcio determinada deve ser corrigida de acordo com a anormalidade da albumina. Deve ser descartada a possibilidade de pseudo-hipercalcemia, que está relacionada com aumento da ligação às proteínas (seja por desidratação grave e hiperalbuminemia) ou produção de paraproteína ligadora de cálcio nos pacientes com mieloma múltiplo. Em contrapartida, nos indivíduos com hipoalbuminemia consequente a doenças crônicas ou à desnutrição, a concentração sérica total do cálcio pode ser normal quando a concentração sérica do cálcio ionizado está elevada.

Tabela 11.8 Resultados laboratoriais nas causas comuns de hipercalcemia.

Distúrbio	Fosfato sérico	PTH intacto	Excreção urinária de cálcio	Outras
Hiperparatireoidismo primário	↓	↑	NL ou ↑	Acidose metabólica
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Variável	NL ou dm ↑	↓	
Hipercalcemia humoral maligna	↓	↓	NL ou ↑	↑ PTHrP
Doença granulomatosa	NL ou ↑	↓	↑↑	↑ 1,25-OH vitamina D,↑ enzima conversora de angiotensina
Intoxicação por vitamina D	NL ou ↑	↓	↑↑	↑ 1,25-OH vitamina D
Síndrome leite-álcali	NL ou ↑	↓	↓	Alcalose metabólica e redução da TFG
Doença óssea metastática	NL ou ↑	↓	↑	
Diuréticos tiazídicos	NL	↓	↓	
Lítio	NL	↑	↓	

NL, nível normal; PTHrP, proteína relacionada com o paratormônio; dm, discretamente; TFG, taxa de filtração glomerular.
Valores normais: cálcio urinário: 100 a 250 mg/24 h (mulheres) e 100 a 300 mg/24 h (homens); fosfato sérico: 2,5 a 4,5 mg/dℓ; PTH (intacto): 12 a 72 pg/mℓ;

1,25-OH vitamina D: 14 a 78 pg/mℓ; enzima conversora de angiotensina: 17 a 70 unidades; PTHrP: < 2,8 pmol/ℓ.

- Os resultados do cálcio precisam ser repetidos se o primeiro resultado for anormal. O achado de um único resultado elevado da concentração sérica de cálcio deve levar à repetição do exame para confirmar o diagnóstico.
- Os níveis séricos de cálcio não devem ser determinados após uma refeição rica em cálcio.
- A quantificação do cálcio na urina de 24 h é útil na diferenciação entre hiperparatireoidismo primário e hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF).
- Paratormônio (PTH). A determinação do PTH intacto por ensaios imunorradiométricos é o padrão atual para o diagnóstico de hiperparatireoidismo. Os níveis de PTH estarão elevados em 80 a 90% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário.
- Proteína relacionada com o paratormônio (PTHrP). Na vigência de hipercalcemia, se houver supressão apropriada da PTHrP, então a investigação de outras causas deve incluir a determinação dos níveis da PTHrP. A PTHrP é o produto tumoral mais comumente implicado na hipercalcemia da doença maligna.
- Metabólitos da vitamina D. As concentrações séricas dos metabólitos da vitamina D, 25-hidroxivitamina D e 1,25-di-hidroxivitamina D devem ser determinadas se não houver processo maligno evidente e elevação dos níveis de PTH nem dos níveis de PTHrP. Uma concentração sérica elevada de calcidiol é indicativa de intoxicação por vitamina D. Entretanto, um nível aumentado de calcitriol pode ser devido a aporte direto, à produção extrarrenal na doença granulomatosa ou no linfoma ou ainda ao aumento da produção renal.

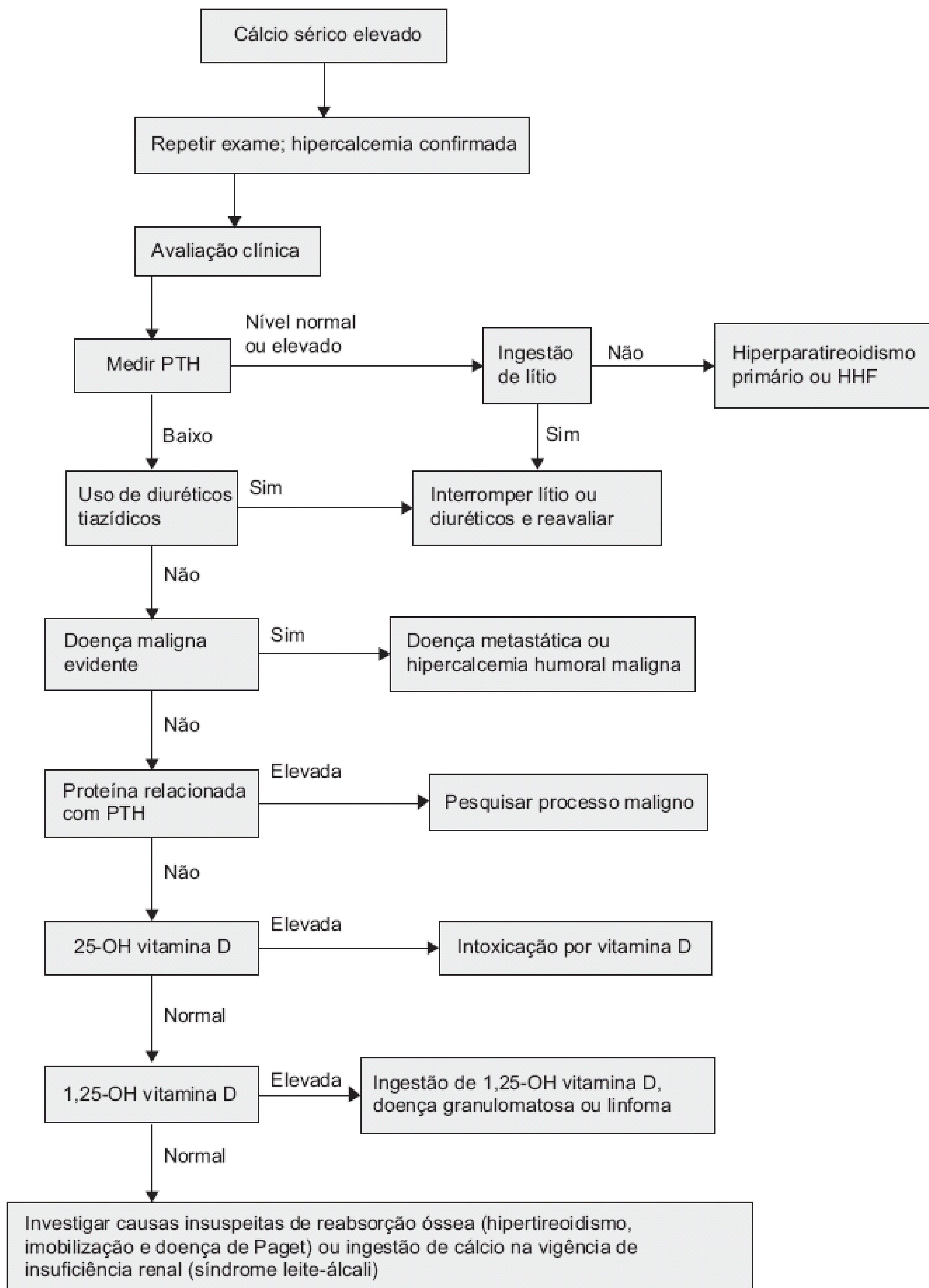


Figura 11.14 Algoritmo para investigação diagnóstica de hipercalcemia. HHF, hipercalcemia hipocalciúrica familiar;PTH, paratormônio.

Leitura sugerida

Agus ZS. Clinical manifestations of hypercalcemia. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.
Agus ZS. Diagnostic approach to hypercalcemia. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.
Agus ZS. Etiology of hypercalcemia. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.
Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

OSTEOPOROSE

❑ Definição
A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a osteoporose como densidade mineral óssea (DMO) com mais de dois desvios padrões abaixo da média de controles normais jovens (escore T).

❑ Visão geral
A osteoporose é caracterizada por baixa massa muscular, ruptura da microarquitetura e aumento da fragilidade esquelética. Diz-se que uma paciente tem osteoporose se a densidade mineral óssea for diagnóstica ou se ocorrerem fraturas espontâneas não traumáticas do punho, de vértebra ou de quadril. As fraturas por osteoporose (especialmente de quadril) são uma causa significativa de morbidade e mortalidade, sobretudo em idosos. De modo geral, a osteoporose costuma ocorrer em mulheres, contudo os homens também podem apresentar a doença, principalmente aqueles com hipogonadismo ou usuários de medicamentos que aumentam o risco de osteoporose. Os pacientes com osteoporose apresentam composição óssea normal, mas pouquíssimo osso. Isto é o contrário do que ocorre na osteomalacia, na qual não há mineralização normal da matriz óssea.

❑ Quando suspeitar?
A recomendação é avaliar os fatores de risco para fratura em todos os adultos, sobretudo mulheres após a menopausa, homens com mais de 60 anos de idade e qualquer indivíduo que apresente fratura por traumatismo mínimo ou fragilidade.

Fatores de risco:

1. Raças caucasiana e asiática.
2. Mulheres > 55 anos de idade e homens > 65 anos de idade.
3. Após a menopausa ou hipogonadismo.
4. Pacientes com história pregressa de fraturas por fragilidade.
5. Uso prolongado de glicocorticoide.
6. Osteopenia adquirida secundária a distúrbios, como anorexia nervosa, amenorreia associada a exercícios físicos, puberdade tardia e fibrose cística.
7. Uso de medicamentos, inclusive anticonvulsivantes, administração prolongada de heparina, doses excessivas de tiroxina e doses elevadas de metotrexato.
8. Sedentarismo.
9. Tabagismo (cigarro) e abuso de álcool etílico.

❑ Achados laboratoriais e nos exames de imagem (Figura 11.15; Tabela 11.9)
Densitometria óssea: as medidas da densidade óssea são combinadas com a avaliação do risco de fratura para o rastreamento de osteoporose. Múltiplas técnicas já foram elaboradas para a medida da massa óssea, e o uso delas depende sobretudo da disponibilidade local. O método mais amplamente utilizado consiste na absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA). Como a densidade mineral óssea varia de um local para outro, é recomendada a investigação de mais de uma área.

A avaliação laboratorial quando existe a suspeita de osteoporose é apresentada na Tabela 11.9. Também é importante verificar os níveis plasmáticos de albumina e 25-hidroxicolesterol.

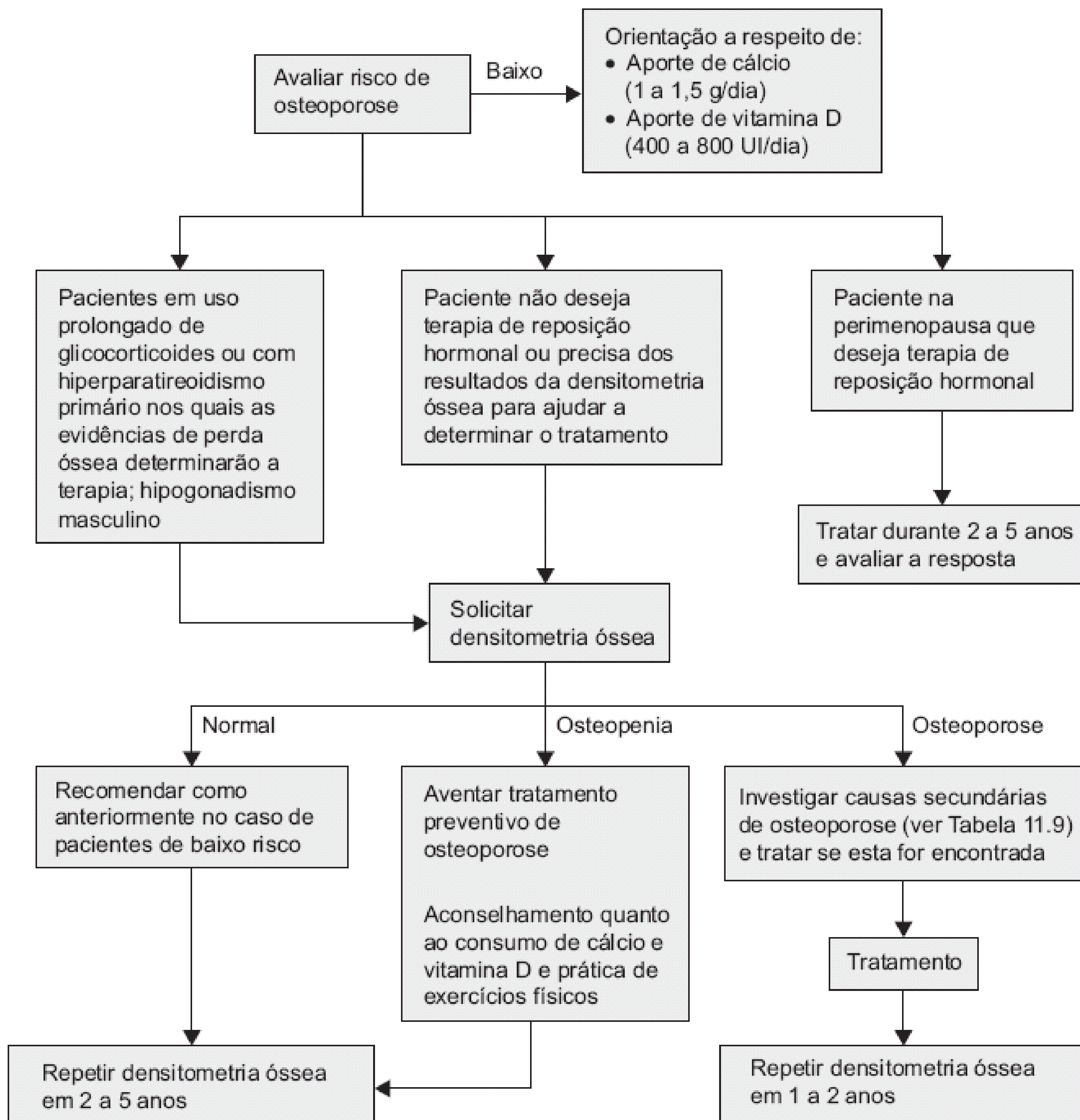


Figura 11.15 Algoritmo para avaliação de suspeita de osteoporose.

Tabela 11.9 Avaliação laboratorial dos pacientes com osteoporose.

Exames solicitados	Indicação	Considerações
Hemograma completo	Rotina	Quando estiver anormal, descartar a possibilidade de processo maligno subjacente
Bicarbonato	Rotina	Quando o nível estiver baixo, pensar em acidose metabólica
Cálcio	Rotina	Caso o nível esteja elevado, pensar em hiperparatireoidismo primário, câncer metastático ou mieloma múltiplo. Se o nível estiver baixo, pensar em osteomalacia ou insuficiência renal
Fosfatase alcalina	Rotina	Quando o nível for elevado, pensar em osteomalacia ou

		outra doença óssea*
Creatinina	Rotina	Em caso de nível elevado, pensar em insuficiência renal
TSH	Rotina	Se o nível for baixo, pensar em hipertireoidismo
Testosterona	Rotina em homens	Quando o nível for baixo, considerar a possibilidade de hipogonadismo
Eletroforese das proteínas séricas	Escore Z baixo+, hipercalcemia ou anemia	Quando for anormal, pensar em mieloma múltiplo
25-hidroxivitamina D	Idosos com ingestão insatisfatória, história pregressa de doença GI, hepatopatia ou uso de anticonvulsivantes	Caso o nível esteja baixo, aventar deficiência de vitamina D
Radiografia da coluna vertebral	Cifose significativa	Se existir fratura solitária acima do nível de T-7, procurar diagnóstico alternativo
Paratormônio intacto	Hipercalcemia, história pregressa de cálculos renais, predominantemente osteopenia cortical	Quando o nível estiver elevado, pensar em hiperparatireoidismo
Cortisol livre urinário		
Ou		
Teste de supressão com dexametasona durante a noite	Suspeita de síndrome de Cushing	Quando o nível for elevado, pensar em síndrome de Cushing

GI, gastrintestinal; TSH, hormônio tireoestimulante.
*Os níveis de fosfatase alcalina podem estar temporariamente elevados no caso de fratura.
+A densidade mineral óssea é > 2,5 desvios padrões abaixo da média de controles de idade comparável.

Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L. *Guide to Diagnostic Testing.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

Raisz LG. Screening for osteoporosis. In: Rose B, ed. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate Inc., 2009.

*Redigido por Charles R. Kiefer, PhD.

CAPÍTULO 12

Doenças Hereditárias e Genéticas

Marzena M. Galdzicka, Patricia Minehart Miron e Edward I. Ginns

Adrenoleucodistrofia
Doença de Batten (LCN, doença de Batten-Spielmeyer-Vogt, lipofuscinose ceroide neuronal)

Transtornos neurológicos

Doença de Alzheimer (demências pré-senil e senil)
Síndrome de Angelman
Disautonomia familiar
Síndrome do X frágil de retardo mental/Distúrbios relacionados com o gene FMR-1
Doença de Huntington
Síndrome de Lesch-Nyhan
Síndrome de Menkes
Doença de Parkinson
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Rett
Ataxias cerebelares espinais
Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular)

Transtornos neuromusculares

Esclerose lateral amiotrófica (ELA; doença de Lou Gehrig)
Neuropatia hereditária de Charcot-Marie-Tooth (CMT)
Distrofia muscular, do tipo Duchenne
Distrofia muscular, do tipo Becker
Distrofia miotônica do tipo 1
Ataxia de Friedreich
Atrofia muscular (amiotrofia) espinal

Sistema respiratório

Deficiência de alfa-1 antitripsina
Fibrose cística e distúrbios correlatos

Distúrbios da audição e da visão

Surdez, autossômica recessiva 1
Atrofia óptica de Leber (neuropatia óptica hereditária de Leber; NOHL)
Surdez neurossensorial não sindrômica, mitocondrial
Síndrome de Usher do tipo 1A

Displasia esquelética

Acondroplasia
Síndrome de Ellis-Van Creveld e Disostose acrofacial de Weyers
Osteogênese imperfeita

Distúrbios do tecido conjuntivo

Síndrome de Marfan

Distúrbios hereditários oncológicos

Cânceres de mama e ovário hereditários BRCA1 e BRCA2

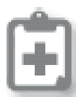
Síndromes de duplicação/deleção

Síndrome de Klinefelter
Trissomia do 13 (síndrome de Patau)
Trissomia do 18 (síndrome de Edwards)
Trissomia do 21 (síndrome de Down)
Síndrome de Turner (cariótipo 45,X e suas variantes)

Glossário da terminologia dos métodos moleculares

Os distúrbios genéticos são condições causadas por genes defeituosos ou inexistentes ou por aberrações cromossomiais. Os distúrbios genéticos podem ser pesquisados ao nível do DNA, do RNA ou das proteínas. Um teste genético é a análise do DNA, do RNA, do DNA mitocondrial, dos cromossomas, das proteínas ou de determinados humanos com o propósito de detectar alterações (hereditárias ou adquiridas). Isso pode ser realizado por meio do exame direto do DNA ou RNA que constitui um gene (exame direto), da pesquisa de marcadores coerdados com um gene que provoca doença (teste de ligação gênica), da pesquisa de metabólitos ou atividade enzimática (testes bioquímicos) ou do exame dos cromossomas (teste citogenético) (www.genetests.org). Os resultados de um teste genético podem confirmar ou descartar uma condição genética previamente suspeita,

determinar o risco de um indivíduo desenvolver doença (testes genéticos preditivos), identificar portadores ou examinar variantes gênicas que influenciam a velocidade de metabolismo de fármacos/drogas de uma pessoa. Atualmente existem centenas de testes genéticos em uso e mais estão sendo criados. A análise genética pode ser realizada como parte do processo de tratamento ou de orientação dos pacientes.



VISÃO GERAL

DIAG NÔSTICO MOLECULAR: TIPOS DE TESTES GENÉTICOS

- *Teste genético diagnóstico*: confirma um diagnóstico em indivíduos sintomáticos
- *Teste genético pré-sintomático*: realizado em pessoas sem sinais/sintomas para estimativa do risco de desenvolver uma doença (p. ex., doença de Huntington)
- *Pesquisa de portadores*: realizada com o propósito de determinar se um indivíduo é portador de uma cópia de um gene modificado para uma doença recessiva específica. As doenças autossômicas recessivas só ocorrem se a pessoa receber duas cópias de um gene com uma mutação associada a mutação. Portanto, cada filho de portadores de uma mutação do mesmo gene corre um risco de 25% de sofrer deste distúrbio
- *Pesquisa de fator de risco (pesquisa de sensibilidade)*: já foram descobertas variantes gênicas que estão associadas a doenças comuns como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e diabetes melito
- *Teste farmacogenético*: determinação de diferenças individuais na resposta a fármacos
- *Teste pré-implantação*: o diagnóstico pré-implantação é realizado após fertilização *in vitro* para diagnosticar uma doença ou condição genética em um embrião antes dele ser implantado
- *Teste pré-natal*: usado para diagnosticar uma doença ou condição genética em um feto em desenvolvimento
- *Rastreamento do recém-nascido ("teste do pezinho")*: realizado em recém-nascidos em instituições públicas (e particulares) para detectar determinadas condições genéticas para as quais existem diagnóstico e intervenções precoces.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Os testes genéticos são, com frequência, acompanhados por aconselhamento (assessoramento) genético. O aconselhamento genético é o processo por meio do qual os pacientes ou seus parentes, que correm risco de ter um distúrbio hereditário, são orientados em relação às suas consequências e a natureza dele, a probabilidade de desenvolvê-lo ou transmiti-lo e as opções disponíveis em termos de manejo e planejamento familiar para prevenir, evitar ou minorar este distúrbio hereditário.

Se um exame realizado no período pré-natal for anormal, o conselheiro genético avalia o risco de o embrião ser afetado, orienta o paciente a respeito desses riscos e informa as opções disponíveis. O aconselhamento genético também pode ser feito após o nascimento de uma criança com uma doença ou condição genética. Nessa situação, é função do conselheiro genético explicar a doença ou condição genética e os riscos de recorrência em futuras gestações. Se houver uma história familiar positiva para uma determinada condição, o conselheiro genético pode avaliar os riscos e a possibilidade de recorrência.

Consentimento informado

O consentimento informado (também conhecido como consentimento livre e esclarecido ou consentimento pós-informação) é o processo por meio do qual o profissional de saúde apresenta informações apropriadas para um paciente competente tomar uma decisão voluntária ou aceitar ou rejeitar um tratamento proposto. Assim o paciente se torna um participante ativo na tomada de decisões a respeito dos cuidados de saúde. O paciente recebe informações sobre sua condição de saúde e as opções terapêuticas e decide qual tratamento deseja receber e consente com ele.

"Solicitação de liberação de informações clínicas" é um documento de consentimento impresso para o fornecimento de informações genéticas de um paciente ou de seu prontuário que contenha esses dados. Esse consentimento deve descrever o propósito para o qual as informações são solicitadas e deve ser distinto do formulário de consentimento para liberação de outras informações clínicas.

"Informações genéticas" é qualquer resultado identificável de um teste genético. Muitas vezes o laboratório que recebe a solicitação só faz o teste se ela for acompanhada por uma declaração do médico de que o paciente consentiu em fazer o teste.

FATORES A SEREM CONSIDERADOS AO SOLICITAR TESTES GENÉTICOS

1. *História familiar*: é uma importante fonte de informações sobre os riscos de uma doença ou condição genética. Os fatores a serem levados em conta são o modo de herança da doença, a etnia, a possibilidade de mutação nova, a existência de suscetibilidade herdada, a consanguinidade dos pais, adoção, o uso de inseminação artificial (espermatozoides de doador) e múltiplos parceiros sexuais.
2. *Fatores de risco*: a idade e a exposição atual ou pregressa a condições ambientais que provavelmente provocarão doença em pessoas com predisposição genética.
3. *Disponibilidade de tratamento ou terapia preventiva.*
4. *Possibilidade de modificação do comportamento do paciente* – comportamento preventivo.
5. *O teste precisa ser benéfico para o paciente*, ou seja, se houver a possibilidade de o resultado do teste infligir "dano psicológico", é mandatório que exista um serviço de aconselhamento (assessoramento) genético pré-teste e pós-teste (como no caso da doença de Huntington). Os indivíduos que correm risco podem desejar tomar decisões informadas sobre suas carreiras e sobre ter ou não filhos enquanto a doença não é clinicamente detectável.

LEGISLAÇÃO CONTRA DISCRIMINAÇÃO GENÉTICA

Desde 1990, a maioria dos países europeus[1] promulgou leis contra a discriminação genética por seguros de saúde com o propósito de evitar o uso inapropriado de informações genéticas. Não existe legislação genética específica, no âmbito da União Europeia (EU), exceto pela provisão em relação à proteção de dados, nem a defesa contra discriminação. Essa provisão se refere à manipulação e à utilização de dados genéticos: "as informações genéticas referentes a saúde são consideradas 'informações a serem preservadas' sob a proteção da diretiva de proteção de dados da EU e, portanto, devem ser consideradas confidenciais".

Nos EUA, existe o 2008 Genetic Nondiscrimination Act: Title I: Genetic nondiscrimination in health insurance (Sec. 101); retifica o Employee Retirement Income Security Act of 1974 (ERISA), o Public Health Service Act (PHSA) e o Internal Revenue Code.

TESTES MOLECULARES USADOS PARA DETECÇÃO E MONITORAMENTO DE MOLÉSTIAS INFECCIOSAS

A amostra deve ser coletada antes de o tratamento ser iniciado.

- Qualitativo: detecção da existência de partículas virais ou confirmação de teste positivo para anticorpos virais; descrito como "positivo" ou "negativo"; limite de detecção com sensibilidade extremamente baixa
- Quantitativo: determinação da quantidade de vírus para monitorar a efetividade de um tratamento (cópias/mℓ, UI/mℓ, log)
- Genotipagem: determinação do tipo ou subtipo do vírus quando é aventada terapia antiviral. A genotipagem é realizada habitualmente na prática clínica, sendo muito útil no planejamento do tratamento (e na determinação de sua duração) e na possível resposta ao tratamento. A determinação do genótipo viral deve ser realizada como parte da investigação inicial do paciente após a confirmação da infecção. Pode ajudar na identificação da fonte da infecção
- A elevada sensibilidade dos ensaios moleculares possibilita a detecção precoce de infecção quando outros marcadores são negativos e a detecção de infecção em pacientes imunocomprometidos (pesquisa de anticorpos negativa). Além do monitoramento da resposta do paciente à terapia, o teste molecular será negativo antes de a pesquisa de anticorpos ser negativa
- Os testes moleculares têm especificidade elevada porque empregam regiões conservadas da sequência genômica de espécies e subespécies de microrganismos.



DISTÚRBIOS DO SISTEMA IMUNE

FEBRE MEDITERRÂNEA FAMILIAR

❑ **Definição**

A febre mediterrânea familiar (FMF) é uma doença inflamatória hereditária causada por mutações no gene MEFV que codifica uma proteína denominada pirina ou marenostrina.

❑ **Quando suspeitar?**

A febre mediterrânea familiar (FMF) é um distúrbio autossômico recessivo, MIM #249100, associado a mutações homozigótica ou heterozigóticas compostas no gene MEFV. É caracterizada por episódios recorrentes de febre e inflamação no peritônio, na sinóvia ou na pleura e acompanhada por dor. Uma complicação da FMF é a amiloidose. A febre mediterrânea familiar (FMF), a forma autossômica dominante da FMF, MIM #134610, está associada a mutação heterozigótica no gene MEFV e se caracteriza por episódios recorrentes de febre e dor abdominal. Amiloidose ocorre em alguns pacientes. As mutações no gene MEFV resultam em quantidade reduzida de pirina ou em uma proteína pirina malformada e, como resultado, não há proteína normal suficiente para controlar a inflamação e resposta inflamatória inapropriada ou prolongada.

❑ **Exames relevantes e valor diagnóstico**

Análise da mutação no gene MEFV; entretanto, alguns pacientes com FMF têm mutações que ainda não foram identificadas.

❑ **Outras considerações**

Algumas evidências sugerem que outro gene, denominado SAA1, consegue modificar o risco de desenvolver amiloidose em pessoas com a mutação M694V.



DISTÚRBIOS METABÓLICOS

HIPERINSULINISMO FAMILIAR

❑ **Definição**

O hiperinsulinismo familiar (HIF) é um distúrbio que provoca níveis anormalmente elevados de insulina. A hipoglicemia hiperinsulinêmica familiar 1 (HHIF-1; MIM #256450) ou hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente do lactente (HHIPL) é causada por mutações no gene ABCC8 que codifica a subunidade SUR1 dos canais de potássio da célula beta pancreática.

A HHIF-2 (MIM #601820) é causada por mutações no gene KCNJ11 que codifica a subunidade Kir6.2 dos canais de potássio das células beta pancreáticas.

HHIF-3 (MIM #602485) é causada por mutações no gene da glicoquinase (GCK).

HHIF-4 (MIM #609975) é causada por mutações no gene HADH.

HHIF-5 (MIM #609968) é causada por mutações no gene do receptor de insulina (INSR).

HHIF-6 (MIM #606762) é causada por mutações no gene GLUD1.

HHIF-7 (MIM #610021) é causada por mutações no gene SLC16A1.

Outros genes que podem estar envolvidos no hiperinsulinismo: HNF4A e UCP2.

❑ **Quando suspeitar?**

As pessoas com esta condição apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. Embora acometa principalmente

lactentes e crianças, numerosos casos já foram descritos em adultos (incidência muito menor).

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Exames de sangue e urina realizados durante um episódio de hipoglicemia espontânea
- Exame histológico: tipos anormais de células beta pancreáticas: “difusas”, “focais” e “atípicas” ou “em mosaico”
- Tomografia por emissão de pósitrons com fluorodopa (PET-F-DOPA)
- Testes moleculares:
  - Análise direcionada de mutações específicas para a etnia: indivíduos asquenaze são pesquisados inicialmente para duas mutações ABCC8 – Phe1387del e c.3989-9G>A. Indivíduos finlandeses são investigados à procura de mutações de fundador em ABCC8 – p. Val187Asp e p. Glu1506Lys
  - Sequenciamento: o teste genético molecular abrangente é focalizado em genes selecionados ou em painel com múltiplos genes. Nos indivíduos com níveis séricos elevados de amônia, primeiro são pesquisadas mutações em GLUD1. Nos indivíduos com aparecimento neonatal de doença grave, devem ser pesquisadas primeiro ABCC8 e KCNJ11
- Pesquisa de portador: é essencial a identificação prévia das mutações que provocam doença nos familiares
- Diagnóstico pré-natal e diagnóstico genético pré-implantação: é essencial a identificação prévia das mutações que provocam doença nos familiares.

❑ Outras considerações

Em aproximadamente 50% dos casos a causa genética do hiperinsulinismo não é conhecida.

Leitura sugerida

Glaser B. Familial hyperinsulinism. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD *et al*., eds. GeneReviews™ [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2003:1993–2013 [Updated 2013 Jan 24]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk1375/

DOENÇA DA URINA EM XAROPE DE BORDO

- MIM #248600

❑ Definição

A doença da urina em xarope de bordo é uma condição hereditária na qual o corpo não consegue processar três aminoácidos: leucina, isoleucina e valina. A doença da urina em xarope de bordo pode ser causada por mutação homozigótica ou heterozigótica composta em pelo menos três genes: BCKDHA (doença da urina em xarope de bordo do tipo 1A), BCKDHB (doença da urina em xarope de bordo do tipo 1B) e DBT (doença da urina em xarope de bordo do tipo 2). Esses genes codificam dois dos componentes catalíticos da desidrogenase do alfacetoácido de cadeia ramificada (BCKD), que catalisa o metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada, leucina, isoleucina e valina. As pessoas com a doença da urina em xarope de bordo têm um complexo proteico defeituoso que resulta no acúmulo no corpo desses aminoácidos até níveis tóxicos.

❑ Quando suspeitar?

A doença da urina em xarope de bordo provoca inapetência, irritabilidade e urina com odor doce. Os elevados níveis de aminoácidos na urina são responsáveis pelo odor adocicado, que lembra o xarope de bordo.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Exames bioquímicos:

- Análise quantitativa dos aminoácidos plasmáticos
- Perfil de aminoácidos baseado em espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS). Os programas de rastreamento em recém-nascidos que empregam a espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS) detectam

a doença da urina em xarope de bordo

- Atividade da enzima BCKAD

Testes moleculares:

- Sequenciamento genético e pesquisa de mutação dos três genes: BCKDHA, BCKDHB e DBT
- Pesquisa de deleção/duplicação dos três genes: BCKDHA, BCKDHB e DBT

Pesquisa de portador (teste molecular): análise direcionada de mutação se esta for conhecida.

Pesquisa pré-natal (teste molecular): análise direcionada de mutação após ser identificada mutação familiar.

Leitura sugerida

Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple syrup urine disease. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD *et al*., eds. GeneReviews™ [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2006:1993–2013 [Updated 2013 May 9]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/

FENILCETONÚRIA (DOENÇA DE FOLLING)

- MIM #261600

❑ Definição

- A fenilcetonúria é um erro inato, autossômico recessivo, do metabolismo que resulta da deficiência de fenilalanina hidroxilase, uma enzima que catalisa a hidroxilação da fenilalanina a tirosina, a etapa limitadora de velocidade do catabolismo da fenilalanina. Se a fenilcetonuria não for tratada, causa retardo mental. Todavia, o diagnóstico precoce possibilita o tratamento com orientação alimentar.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

A deficiência de fenilalanina hidroxilase pode ser diagnosticada no recém-nascido por meio da detecção de hiperfenilalaninemia em sangue coletado por punção de calcanhar. Os níveis sanguíneos normais de fenilalanina são 58 ± 15 µmol/ℓ em adultos, 60 ± 13 µmol/ℓ em adolescentes e 62 ± 18 µmol/ℓ (média ± desvio padrão) em crianças. No recém-nascido, o limite superior do normal é 120 µmol/ℓ (2 mg/dℓ). Na forma clássica de fenilcetonúria não tratada podem ser encontrados níveis de até 20 mg/dℓ.

O teste genético molecular (pesquisa de fenilalanina hidroxilase) é realizado basicamente para fins de aconselhamento genético, ou seja, determinação do estado de portador em pessoasde alto risco e para avaliação pré-natal.

Leitura sugerida

Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010; 376:1417–1427.

Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat*. 2007; 28:831–845.



DISTÚRBIOS DO ARMAZENAMENTO LISOSSOMIAL

DOENÇA DE CANAVAN

MIM #271900

❑ Definição

A doença de Canavan é uma condição autossômica recessiva causada por mutações no gene que codifica a aspartoacilase (ASPA) que resulta em lesão progressiva das células nervosas no cérebro. Essa doença pertence a um grupo de distúrbios genéticos denominado leucodistrofia que se caracteriza por degeneração da mielina.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

O diagnóstico da doença de Canavan neonatal/infantil é possível graças à determinação de concentrações urinárias muito elevadas de ácido *N*-acetil aspártico (NAA). Na doença de Canavan leve/juvenil a elevação do NAA é discreta. A determinação da atividade da enzima aspartoacilase não é um exame fidedigno. O diagnóstico se fundamenta no *teste genético molecular* do gene ASPA.

- Análise direcionada de mutação – pesquisa de três mutações no gene ASPA: Glu285Ala, p. Tyr231X e p. Ala305 Glu detectam 98% dos alelos de doença na população asquenaze e 30 a 60% na população não asquenaze
- O sequenciamento genético da região codificadora de ASPA é preconizado quando não foram identificadas mutações na análise direcionada de mutação
- Pesquisa de deleção/duplicação – é recomendada quando não foram encontradas mutações no sequenciamento genético. Existem casos conhecidos de deleção completa e de deleções parciais no gene ASPA.

Leitura sugerida

Matalon R, Michals-Matalon K. Canavan disease. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD *et al*., eds. GeneReviews™ [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1999:1993–2013 [Updated 2011 Aug 11]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1234/

CISTINOSE (CISTINOSE NEFROPÁTICA)

MIM #219800

❑ Definição

A cistinose é uma doença hereditária autossômica recessiva causada por comprometimento do transporte de cistina dos lisossomos para o citoplasma. Isso resulta em acúmulo intralisossomial de cistina. Existem três formas clínicas de cistinose: cistinose infantil (nefropática), cistinose de aparecimento tardio e cistinose benigna.

❑ Quando suspeitar?

A cistinose infantil é o tipo mais grave e mais comum de cistinose. As crianças com cistinose nefropática têm aspecto normal por ocasião do nascimento, contudo, até os 9 a 10 meses de vida surgem manifestações como sede e micção excessivas e retardo do crescimento. Os níveis urinários anormalmente elevados de fósforo resultam em raquitismo. As manifestações mais tardias da cistinose, basicamente em pacientes mais velhos e como resultado de transplante renal, incluem insuficiência pancreática (endócrina e exócrina), erosões recorrentes da córnea, acometimento do SNC e miopatia grave.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Determinações dos valores de cistina nas células sanguíneas, nas células do líquido amniótico e nas vilosidades coriônicas
- O sequenciamento genético do gene CTNS (chr17 p13.2) já é realizado na prática clínica; mais de 50 mutações já foram identificadas. Todavia, em aproximadamente 20% dos pacientes não é identificada mutação
- A análise FISH detecta uma deleção relativamente comum de 57 kb no gene CTNS.

❑ Outras considerações

A biopsia renal consegue detectar cristais de cistina e alterações destrutivas nas estruturas e células renais.

Leitura sugerida

Bendavid C, Kleta R, Long R *et al*. FISH diagnosis of the common 57 kb deletion in CTNS causing cystinosis. Hum Genet. 2004; 115:510–514.

DOENÇA DE FABRY (ANGIOCERATOMA CORPORAL DIFUSO, DOENÇA DE ANDERSON-FABRY)

MIM #301500

❑ **Definição**

A doença de Fabry (doença de depósito lisossomial) é uma rara condição recessiva ligada ao X causada por deficiência de alfagalactosidase (α-gal A) que resulta em acúmulo progressivo de globotriaosilceramida (Gb3) e de glicoesfingolipídios correlatos no plasma e no endotélio vascular. Esse acúmulo de glicoesfingolipídios evolui para isquemia e infarto em vários órgãos (p. ex., rins, coração, cérebro, olhos, nervos). Os achados característicos incluem angioceratoma na pele e um padrão corneano espiralado de linhas de coloração branco-amarelada. As mulheres heterozigóticas não são apenas portadoras e apresentam formas leves ou graves da doença de Fabry.

❑ **Exames relevantes e valor diagnóstico**

- Determinação dos valores de alfagalactosidase nas células sanguíneas em homens
- O sequenciamento genético do gene GLA (Xq22.1) já é realizado na prática clínica. As mulheres devem fazer a análise de DNA porque o ensaio enzimático geralmente não ajuda no diagnóstico da doença de Fabry em mulheres
- Determinação de concentrações aumentadas de globotriaosilceramida (Gb3).

❑ **Outras considerações**

Já existe terapia de reposição de enzimas.

Leitura sugerida

Aerts JM, Groener JE, Kuiper S *et al*. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2008; 105:2812–2817.

DOENÇA DE FARBER (LIPOGRANULOMATOSE DE FARBER; DEFICIÊNCIA DE CERAMIDASE ÁCIDA)

MIM #22800

❑ **Definição**

Trata-se de uma rara doença autossômica recessiva de depósito lisossomial causada pela deficiência de ceramidase ácida (também denominada *N*-acil-esfingosina amidoidrolase). As mutações no gene da ceramidase ácida, localizado em 8p22, resultam em acúmulo de ceramida e anormalidades nas articulações, no fígado, na garganta, nos tecidos e no SNC.

❑ **Classificação**

Tipo 1 (doença de Farber clássica): o diagnóstico pode ser confirmado pela tríade de nódulos subcutâneos, artrite e acometimento laríngeo.

Tipos 2 e 3: os pacientes têm uma sobrevida maior. O fígado e os pulmões não parecem ser acometidos. Muitos pacientes apresentam inteligência normal e os achados de necropsia sugerem que o acometimento cerebral é limitado ou inexistente. Vários pacientes com o tipo 3 da doença de Farber sobrevivem em condições relativamente estáveis até a segunda década de vida.

Tipo 4: os pacientes apresentam hepatoesplenomegalia e incapacidade substancial no período neonatal e morrem antes dos 6 meses de vida. A necropsia revela infiltração histiocítica maciça do fígado, do baço, dos pulmões, do timo e dos linfócitos.

Tipo 5: caracterizado sobretudo por deterioração psicomotora que começa aos 1 a 2,5 anos de idade.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Testes bioquímicos:

- Ensaio enzimático: ensaio de ceramida ácida dos fibroblastos cutâneos
- Analito: baseado no fornecimento de sulfatídeo ácido esteárico marcado com ^{14}C a células cultivadas seguido por determinação do acúmulo de ceramida radiomarcada nas células cultivadas após 3 dias
- O aspecto histológico é granulomatoso. No sistema nervoso, tanto os neurônios como as células gliais se mostram tumefeitas com material acumulado característico de mucopolissacarídio ácido não sulfonado.

Teste molecular:

- Sequenciamento genético: análise de toda a região codificadora do gene ASAH.

Leitura sugerida

Li CM, Park JH, He X *et al*. The human acid ceramidase gene (ASAH): structure, chromosomal location, mutation analysis and expression. *Genomics*. 2000; 62:223–231.

MIM, Online Mendelian Inheritance in Man, John Hopkins University: Farber Lipogranulomatosis, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mim

DOENÇA DE GAUCHER (DEFICIÊNCIA DE BETAGLICOSIDASE ÁCIDA; DEFICIÊNCIA DE GHA)

MIM #230800

❑ Definição

A doença de Gaucher, o distúrbio de armazenamento lisossomial mais comum, é causada pela deficiência de herança autossômica recessiva de betaglicosidase ácida (glicocerebrosidase; GBA). Mutações no gene GBA, localizado em 1q21, resultam no acúmulo do glicoesfingolipídio glicosilceramida nos lisossomos, predominantemente nos macrófagos.

❑ Quando suspeitar?

A incidência da doença de Gaucher do tipo 1 em pessoas de ascendência judia asquenaze é de aproximadamente 1 em 500 a 1.000, com uma frequência de portador de aproximadamente 1 em 15 indivíduos. A doença de Gaucher é detectada em apenas 1 em 50.000 a 100.000 indivíduos na população geral.

❑ Classificação

O *tipo 1 (não neuronopático)* é a forma mais comum da doença de Gaucher e não compromete o SNC. As manifestações do tipo 1 da doença de Gaucher são heterogêneas, podendo surgir desde o primeiro ano de vida até a vida adulta e variando desde acometimento leve até anormalidades sistêmicas rapidamente progressivas.

O *tipo 2* é muito raro e rapidamente progressivo, acometendo tanto o cérebro como os órgãos afetados no tipo 1 da doença de Gaucher. De modo geral, é fatal até os 2 anos de vida.

No *tipo 3* os sinais e sintomas surgem nos primeiros anos de vida, com as manifestações surgindo bem mais tarde do que no tipo 2. Alguns pacientes apresentam oftalmoplegia como única anormalidade neurológica, contudo, as apresentações mais graves são variáveis e incluem oftalmoplegia horizontal supranuclear, epilepsia mioclônica progressiva, ataxia cerebelar, espasticidade e demência, assim como os sinais e sintomas do tipo 1.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Teste bioquímico – ensaio enzimático: atividade da betaglicosilceramidase ácida em leucócitos (linfócitos) ou células da pele (fibroblastos). A superposição dos valores da atividade da enzima GBA dos não portadores e dos portadores da doença de Gaucher faz com que a acurácia deste exame seja de apenas aproximadamente 90% na identificação de portadores.

Teste molecular:

- Análise direcionada de mutação: disponível para quatro mutações comuns (N370S, L444P, 84GG e IVS2 + 1G>A), que representam aproximadamente 90% dos alelos que causam doença na população judia asquenaze e 50 a 60% em populações não judias. Alguns laboratórios também pesquisam outras sete mutações "raras" (V394L, D409H, D409V, R463C, R463H, R496H e uma deleção de 55 pares de bases no éxon 9). O exame do DNA precisa diferenciar mutações no gene funcional GBA das sequências existentes no pseudogene GBA extremamente homóloga.
- Sequenciamento genético: análise dos éxons ou de toda a região codificadora. Já foram descritas mais de 150 mutações do gene GBA. Indivíduos não judeus com a doença de Gaucher tendem a ser heterozigotos compostos que incluem uma mutação.

Leitura sugerida

Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW *et al*. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*. 1993; 52(1):85–88.

Horowitz M, Pasmanik-Chor M, Borochowitz Z *et al*. Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat*. 1998;12(4):240–244. [Erratum in: Hum Mutat. 1999; 13(3):255.]

Tsuji S, Choudary PV, Martin BM *et al*. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher disease. *N Engl J Med*. 1987; 361:570–575.

DOENÇA DE ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO, TIPO I (DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO, DOENÇA DE VON GIERKE)

MIM #232200

❑ Definição

A doença de armazenamento de glicogênio (DAG) do tipo 1 é o distúrbio do armazenamento do glicogênio mais frequente. Essa doença genética resulta da deficiência de enzima glicose-6-fosfatase (tipo Ia) ou da enzima transportadora glicose-6-fosfato translocase (tipo Ib). A ausência da atividade hepática da enzima glicose-6-fosfatase ou da enzima transportadora glicose-6-fosfato translocase resulta em conversão inadequada de glicose-6-fosfato em glicose por meio de glicogenólise e gliconeogênese normais e, portanto, hipoglicemia, acidose láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia, hepatomegalia e nefromegalia.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Bioquímica sanguínea:

- Concentração sanguínea da glicose em jejum < 60 mg/dℓ (faixa de referência: 70 a 120 mg/dℓ)
- Lactato sanguíneo > 2,5 mmol/ℓ (faixa de referência: 0,5 a 2,2 mmol/ℓ)
- Ácido úrico sanguíneo > 5,0 mg/dℓ (faixa de referência: 2,0 a 5,0 mg/dℓ)
- Triglicerídios > 250 mg/dℓ (faixa de referência: 150 a 200 mg/dℓ)
- Colesterol > 200 mg/dℓ (faixa de referência: 100 a 200 mg/dℓ)

Teste de atividade bioquímica:

- Atividade da enzima glicose-6-fosfatase no fígado: na maioria dos indivíduos com a DAG do tipo Ia, a atividade da glicose-6-fosfatase é inferior a 10% (o normal é 3,50 ± 0,8 μmol/minuto/g de tecido). Nos raros indivíduos com atividade enzimática residualmais elevada e manifestações clínicas mais leves, a atividade da enzima poderia ser maior (> 1,0 μmol/minuto/g de tecido)
- Atividade da glicose-6-fosfato translocase (transportadora): a maioria dos laboratórios de análises clínicas não realiza esse exame porque frequentemente é necessário fígado fresco (não congelado) para determinar com acurácia a atividade dessa enzima.

Teste molecular:

Os dois genes sabidamente associados a DAG do tipo I são G6 PC (tipo Ia) e SLC37A4 (tipo Ib). As mutações

em G6 PC (tipo Ia) são responsáveis por 80% dos casos de DAG tipo I, enquanto as mutações no gene transportador SLC37A4 (tipo Ib) são responsáveis por 20% dos casos de DAG do tipo I.

- Análise direcionada de mutações
  - gene G6 PC: Arg83Cyss e Gln347X ou painéis maiores de mutações
  - gene SLC37A4: Trp118Arg, 1042_1043 delCT e Gly339Cys
- Sequenciamento genético
  - G6 PC: detecta mutações em até 100% dos indivíduos afetados em algumas populações homogêneas, mas em populações mistas (p. ex., nos EUA), a taxa de detecção é de aproximadamente 94%
  - SLC37A4: detecta mutações em até 100% dos indivíduos afetados em algumas populações homogêneas, mas em populações mistas (p. ex., nos EUA) a frequência de detecção poderia ser menor porque as duas mutações não são detectadas em alguns indivíduos.

Leitura sugerida

Bali DS, Chen YT. Glycogen storage disease type I. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR *et al*., eds. GeneReviews [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2006 Apr 19 [updated 2008 Sep 02].

Ekstein J, Rubin BY, Anderson SL *et al*. Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Med Genet*. 2004; 129A:162–164.

DOENÇA DE ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO, TIPO II (DOENÇA DE POMPE; DEFICIÊNCIA DE ALFAGLICOSIDASE ÁCIDA; DEFICIÊNCIA DE MALTASE ÁCIDA)

MIM #606800

❑ Definição

A DAG do tipo II é um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene da alfaglicosidase ácida (17q25.3) que resulta em deficiência ou disfunção da hidrolase lisossomial alfaglicosidase ácida (GAA). Esse defeito enzimático resulta em acúmulo lisossomial de glicogênio em múltiplos tecidos, com o músculo cardíaco e os músculos esqueléticos sendo mais significativamente acometidos.

❑ Classificação

- Forma clássica de início no primeiro ano de vida: pode se manifestar *in utero*, contudo, ocorre mais frequentemente no primeiro mês de vida com hipotonia, retardo motor/fraqueza muscular, cardiomegalia e miocardiopatia hipertrófica, dificuldades alimentares, retardo do desenvolvimento, angústia respiratória e perda auditiva
- Forma não clássica de início no primeiro ano de vida: manifesta-se habitualmente no primeiro ano de vida com retardo motor e/ou fraqueza muscular lentamente progressiva
- Forma de início tardio (ou seja, na infância, na adolescência e na vida adulta): caracteriza-se por fraqueza da musculatura proximal e insuficiência respiratória sem comprometimento cardíaco. Esses pacientes apresentam atividade residual da GAA (menos de 40% quando determinada nos fibroblastos da pele).

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Bioquímica sanguínea

- Creatinofosfoquinase (CPK) sérica: elevada, podendo chegar a 2.000 UI/ℓ (normal: 60 a 305 UI/ℓ) na forma clássica de início no primeiro ano de vida e nas formas que surgem na infância e na adolescência, mas é normal na doença de início na vida adulta. Todavia, como a concentração sérica de CPK está elevada em muitas outras condições, esse exame não é específico
- Oligossacarídios urinários: a elevação de um determinado tetrassacarídio de glicose na urina é extremamente sensível na doença de Pompe, mas também ocorre em outras doenças do armazenamento do glicogênio. Além disso, pode ser normal na doença de início tardio.

Teste da atividade bioquímica

- A atividade da enzima alfa-GAA ácida em fibroblastos cutâneos cultivados, no sangue total ou em sangue seco (dá-se preferência à confirmação por um segundo exame). Atividade inferior a 1% dos controles normais (deficiência completa) está associada à forma clássica de início no primeiro ano de vida da doença de Pompe. Atividade de 2% a 40% dos controles normais (deficiência parcial) está associada às formas não clássica de início no primeiro ano de vida e de início tardio

Biopsia muscular: o armazenamento de glicogênio é observado nos lisossomos das células musculares na forma de vacúolos de dimensões variáveis que são corados positivos pelo ácido periódico de Schiff (PAS). Todavia, 20 a 30% dos indivíduos com DAG do tipo II de início tardio com deficiência enzimática parcial documentada não apresentam essas alterações mioespecíficas.

Teste molecular: GAA é o único gene sabidamente associado a DAG II.

- Análise direcionada de mutações: dependendo da etnia e do fenótipo, um indivíduo pode ser investigado à procura de uma das três mutações comuns – Asp645 Glu, Arg854X e IVS1-13T>G – antes de realizar o sequenciamento completo
- Sequenciamento genético: em 83 a 93% dos indivíduos com redução ou inexistência de atividade da enzima GAA, duas mutações podem ser detectadas pelo sequenciamento do DNA
- Análise de deleção/duplicação: a deleção do éxon 18 foi encontrada em aproximadamente 5 a 7% dos alelos; deleções de éxons únicos, assim como deleções de múltiplas deleções, foram observadas raramente.

❑ Outras considerações

As evidências histoquímicas de armazenamento de glicogênio nos músculos apoiam a hipótese de doença do armazenamento do glicogênio, mas não são específicas para a doença de Pompe. Os níveis de CPK, AST, ALT e LDH, se estiverem elevados, são valiosos na investigação inicial de um paciente, mas têm de ser considerados achados inespecíficos.

Leitura sugerida

ACMG Work Group on Management of Pompe Disease. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006; 8(5):382.

Tinkle BT, Leslie N. Glycogen storage disease type II (Pompe Disease). In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR *et al*., eds. GeneReviews [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2007 Aug 31 [updated 2010 Aug 12].

GANGLIOSIDOSE GM_1 (DOENÇA DE LANDING, LIPIDOSE INFANTIL TARDIA SISTÊMICA, DEFICIÊNCIA DE BETAGALACTOSIDASE-1)

MIM #230500

❑ Definição

A gangliosidase GM_1 é uma doença de armazenamento lisossomial, autossômica recessiva, caracterizada pelo acúmulo de substratos gangliosídios nos lisossomos em decorrência de deficiência de betagalactosidase-1 (GLB1).

❑ Classificação

As três apresentações clínicas principais apresentam atividade residual de betaglicosidase e mostram graus diferentes de neurodegeneração e anormalidades esqueléticas.

- Tipo I (forma infantil) exibe deterioração psicomotora rápida nos primeiros 6 meses de vida, acometimento generalizado do SNC, hepatoesplenomegalia, dismorfismo facial, manchas vermelho-cereja maculares, displasia esquelética e morte precoce
- Tipo II (forma infantil tardia/juvenil) manifesta-se pela primeira vez entre 7 meses e 3 anos de idade com envolvimento generalizado do SNC com deterioração psicomotora, convulsões, envolvimento esquelético

localizado e sobrevida até a infância. De modo geral, os pacientes não apresentam hepatoesplenomegalia nem manchas vermelho-cereja maculares

- Tipo III (forma adulta/crônica) manifesta-se pela primeira vez entre 3 e 30 anos de idade e caracteriza-se por envolvimento esquelético e anormalidades localizadas do SNC, como distonia ou transtornos da marcha ou da fala. Existe uma correlação inversa entre a gravidade da doença e a atividade enzimática residual.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Pesquisa da enzima betagalactosidase ácida lisossomial em leucócitos, fibroblastos cultivados ou tecido cerebral
- Diagnóstico pré-natal por ensaio enzimático em células de líquido amniótico cultivadas ou por análise de HPLC de oligossacarídios galactosil no líquido amniótico
- Sequenciamento de mutações gênicas.

❑ Outras considerações

- A biopsia de tecido ou a cultura de medula óssea ou de fibroblastos da pele revela acúmulo de gangliosídio GM_1.

Leitura sugerida

Suzuki Y, Oshima A, Nanba E. Beta-galactosidase deficiency (beta-galactosidosis): GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS *et al*., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. II. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:3775–3809.

SÍNDROME DE HUNTER (MUCOPOLISSACARIDOSE II; DEFICIÊNCIA DE IDURONATO-2-SULFATASE)

MIM #309900

❑ Definição

A mucopolissacaridose II é consequente à deficiência de iduronato-2-sulfatase (I2S), que resulta em depósitos teciduais de mucopolissacarídios e substancial excreção urinária de sulfato de condroitina B e sulfato de heparana. Este tipo de mucopolissacaridose ligada ao X difere da mucopolissacaridose I por ser, na média, menos grave e por não se acompanhar de opacidade da córnea. As manifestações consistem em disostose com nanismo, face grotesca, hepatoesplenomegalia consequente a depósitos de mucopolissacarídios, distúrbios cardiovasculares decorrentes de depósitos de mucopolissacarídios na íntima, surdez e substancial excreção urinária de sulfato de condroitina B e sulfato de heparana.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Quantificação dos glicosaminoglicanos na urina e acúmulo de sulfato de heparana nos tecidos
- O diagnóstico definitivo é confirmado pelo ensaio da enzima iduronato-2-sulfatase em fibroblastos cultivados, leucócitos, amniócitos ou vilosidades coriônicas
- Sequenciamento do gene da iduronato-2-sulfatase (I2S).

❑ Outras considerações

A síndrome de Hunter é, clinicamente, semelhante à síndrome de Hurler, exceto por ser mais branda e não se acompanhar de opacidade da córnea. O soro materno apresenta aumento da atividade da iduronato sulfato sulfatase quando o feto é normal ou heterozigoto, mas não há aumento se o feto tiver a síndrome de Hunter.

Leitura sugerida

Jonsson JJ, Aronovich EL, Braun SE *et al*. Molecular diagnosis of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) by

automated sequencing and computer-assisted interpretation: toward mutation mapping of the iduronate-2-sulfatase gene. *Am J Hum Genet*. 1995;56:597–607.

SÍNDROME DE HURLER (MUCOPOLISSACARIDOSE 1 H, MPS1-H)

MIM# 607014

❑ Definição

A síndrome de Hurler é um distúrbio hereditário autossômico causado por mutações no gene que codifica alfa-L-iduronase (IDUA) em 4 p16.3 que hidrolisa os resíduos terminais do ácido alfa-L-idurônico dos glicosaminoglicanos sulfato de dermatana e sulfato de heparana. O acúmulo de glicosaminoglicanos parcialmente degradados interfere nas funções celulares, teciduais e orgânicas.

❑ Quando suspeitar?

A deficiência da enzima alfa-L-iduronidase pode resultar em uma ampla gama de envolvimentos fenotípicos e já foram reconhecidas três entidades clínicas importantes: as síndromes de Hurler (mucopolissacaridose IH), Scheie (mucopolissacaridose IS) e Hurler-Scheie (mucopolissacaridose IH/S). As síndromes de Hurler e Scheie representam fenótipos nas extremidades grave e leve do espectro clínico da mucopolissacaridose I, respectivamente, e a expressão fenotípica da síndrome de Hurler-Scheie é intermediária.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Excreção urinária de glicosaminoglicanos
- O diagnóstico definitivo é confirmado pelo ensaio da enzima alfa-L-iduronidase usando substratos artificiais (fluorogênicos ou cromogênicos) em fibroblastos cultivados, leucócitos, amniócitos ou vilosidades coriônicas
- Sequenciamento do gene IDUA.

Leitura sugerida

Hall CW, Liebaers I, Di Natale P *et al*. Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol*. 1978; 50:439–456.

DOENÇA DA CÉLULA I (MUCOLIPIDOSE II)

MIM #252500

❑ Definição

A doença da célula I é um distúrbio autossômico recessivo que resulta de mutações no gene GNPTAB (12q23.2) que provocam atividade deficiente da *N*-acetilglicosamina-1-fosfotransferase. Isso resulta em fosforilação e localização anormais das enzimas lisossomiais e acúmulo de substratos lisossomiais.

❑ Quando suspeitar?

As manifestações clínicas são semelhantes as da síndrome de Hurler, mas sem as alterações da córnea nem excreção urinária aumentada de mucopolissacarídios. Luxação congênita do quadril, deformidades torácicas, hérnia e hiperplasia gengival são evidentes logo após o nascimento.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Sequenciamento do gene da *N*-acetilglicosamina-1-fosfotransferase.

Leitura sugerida

Canfield WM, Bao M, Pan J *et al*. Mucolipidosis II and mucolipidosis IIIA are caused by mutations in the GlcNAc-

phosphotransferase alpha/beta gene on chromosome 12p. (Abstract.) *Am J Hum Genet*. 1998; 63:A15.

Tiede S, Storch S, Lubke T *et al*. Mucolipidosis II is caused by mutations in GNPTA encoding the alpha/beta GlcNAc-1-phosphotransferase. *Nature Med*. 2005; 11:1109–1112.

DOENÇA DE KRABBE (LEUCODISTROFIA DA CÉLULA GLOBOIDE; DEFICIÊNCIA DE GALACTOCEREBROSIDASE)

MIM #234200

❑ Definição

A doença de Krabbe é um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene da galactosilceramidase (GALC) (14q31) com o processo histopatológico envolvendo a substância branca do sistema nervoso central assim como anormalidades do sistema nervoso periférico. Embora a maioria dos pacientes apresente manifestações nos primeiros 6 meses de vida (forma “infantil” ou “clássica” da doença de Krabbe), outros se manifestam mais tarde, inclusive na vida adulta.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Teste bioquímico – ensaio enzimático: a atividade de GALC é deficiente (0 a 5% do normal) em leucócitos isolados de sangue total heparinizado ou em fibroblastos cutâneos cultivados. Todavia, a determinação da atividade da enzima GALC para pesquisa de portador não é fidedigna por causa da ampla gama de atividades enzimáticas encontradas em portadores e não portadores.

Teste molecular

- Análise direcionada de mutações: a mutação 809G>A é, com frequência, encontrada em indivíduos com a forma de início tardio da doença de Krabbe
- Sequenciamento de toda a região codificadora, dos limites íntron-éxon e região não traduzida 5’: detecta 100% das mutações que provocam doenças e polimorfismos
- Análise de deleção/duplicação: já foram detectadas deleções envolvendo éxons únicos e múltiplos éxons. Uma deleção de 30 kb representa aproximadamente 45% dos alelos mutantes em indivíduos de ascendência europeia e 35% dos alelos mutantes em indivíduos de origem mexicana com a forma infantil da doença de Krabbe.

❑ Outras considerações

A biopsia conjuntival mostra característico balonamento das células de Schwann, enquanto a biopsia cerebral mostra infiltração maciça de células globoides contendo inclusões multinucleadas singulares na substância branca (devido ao acúmulo de galactosilceramida), perda difusa de mielina e gliose astrocítica significativa.

A eletroforese de proteína no líquido cerebrospinal revela aumento da albumina e alfaglobulina e redução da betaglobulina e da gamaglobulina (como ocorre na leucodistrofia metacromática).

Leitura sugerida

Svennerholm L, Vanier, MT, Hakansson G *et al*. Use of leukocytes in diagnosis of Krabbe disease and detection of carriers. *Clin Chim Acta*. 1981; 112:333–342.

Wenger DA, Rafi MA, Luzi P *et al*. Krabbe disease: genetic aspects and progress toward therapy. *Molec Gen Metab*. 2000; 70:1–9.

Wenger DA, Sattler M, Hiatt W. Globoid cell leukodystrophy: deficiency of lactosyl ceramide beta-galactosidase. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 1974; 71:854–857.

SÍNDROME DE MAROTEAUX-LAMY (DEFICIÊNCIA DE ARIL-SULFATASE B; MUCOPOLISSACARIDOSE VI)

MIM #253200

❑ Definição

A mucopolissacaridose do tipo VI é uma doença de armazenamento lisossomial autossômica recessiva que resulta da deficiência da enzima *N*-acetilgalactosamina-4-sulfatase (aril-sulfatase B; ARSB).

❑ Quando suspeitar?

As manifestações clínicas e a gravidade são variáveis, mas geralmente incluem baixa estatura, hepatoesplenomegalia, disostose múltipla, rigidez articular, opacidade da córnea, anormalidades cardíacas e dismorfismo. De modo geral, a inteligência é normal.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Determinação da atividade residual da *N*-acetilgalactosamina-4-sulfatase em fibroblastos
- Sequenciamento do gene ARSB (5q14.1).

Leitura sugerida

Litjens T, Brooks DA, Peters C *et al*. Identification, expression, and biochemical characterization of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutations and relationship with clinical phenotype in MPS-VI patients. *Am J Hum Genet*. 1996; 58:1127–1134.

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA (DEFICIÊNCIA DE ARIL-SULFATASE A)

MIM #250100

❑ Definição

A leucodistrofia metacromática é uma rara lipidose autossômica recessiva provocada pela deficiência de aril-sulfatase A (ARSA). Existem formas infantis e adultas causadas pela incapacidade de degradar esfingolipídios, sulfatídios ou galactosilceramida que resultam em acúmulo de sulfatídios. As leucodistrofias metacromáticas abrangem, na verdade, vários distúrbios alélicos, inclusive as formas infantil tardia, juvenil e adulta; deficiência parcial de sulfato de cerebrosídeo e pseudodeficiência de aril-sulfatase; e duas formas não alélicas: leucodistrofia metacromática consequente a deficiência de saponina B e deficiência múltipla de aril-sulfatase ou sulfatidose juvenil, um distúrbio que combina características de uma mucopolissacaridose com as da leucodistrofia metacromática.

❑ Exames relevantes

Testes bioquímicos

- *Atividade da aril-sulfatase A (ARSA)*: determinada em leucócitos, fibroblastos cultivados ou amniócitos. O achado de menos de 10% de atividade enzimática em comparação com controles normais é sugestivo de leucodistrofia metacromática. Todavia, esse exame não é considerado definitivo por causa da possibilidade de pseudodeficiência de ARSA em 5 a 20% dos controles normais. É difícil diferenciar a pseudodeficiência de ARSA da deficiência de ARSA apenas com base nos testes bioquímicos. Assim sendo, um outro exame precisa ser solicitado para confirmar o diagnóstico.
- *Excreção urinária de sulfatídios*: determinada por cromatografia de camada fina, HPLC e/ou técnicas de espectrometria de massa. A excreção de sulfatídios na leucodistrofia metacromática é 10 a 100 vezes superior a dos controles. A excreção urinária de sulfatídios é referenciada com base na excreção na urina de 24 h ou a outro componente urinário como a creatinina (que reflete a massa muscular) ou a esfingomielina (abordagem mais recente)
- *Depósitos lipídicos metacromáticos na biopsia de nervo ou de cérebro*: trata-se de uma abordagem muito invasiva que só é empregada em circunstâncias especiais (como confirmação de um diagnóstico pré-natal de *leucodistrofia metacromática após interrupção de gravidez*)

Métodos moleculares

- *Análise direcionada de mutações*: as quatro mutações no gene ARSA (22q13.33) mais frequentemente pesquisadas são c.459 + 1 G>A, c.1204 + 1 G>A, Pro426 Leu e Ile179Ser. Essas quatro mutações representam 25 a 50% das mutações do gene ARSA nas populações da Europa e da América do Norte. As variantes da pseudodeficiência (ARSA-PD) são polimorfismos comuns que resultam em atividade enzimática inferior a média, mas ainda assim suficiente para evitar acúmulo do sulfatídio. Assim sendo, não provocam leucodistrofia metacromática. As duas mutações ARSA-PD mais frequentemente investigadas são mutações *missense*; c.1049A>G e a mutação do local de poliadenilação c.1524 + 96A>G
- *Sequenciamento genético de mutações*: já foram descritas mais de 150 mutações no gene ARSA associadas a deficiência de aril-sulfatase A. Espera-se que o sequenciamento detecte 97% das mutações ARSA, inclusive pequenas deleções, inserções e inversões nos éxons
- *Análise de deleções/duplicações*: a deleção de gene é rara; não são conhecidos casos de duplicação de todo o gene. Foi descrito um caso de quimerismo dispérmico no qual dois genes ARSA foram obtidos do pai, um com uma mutação que provoca leucodistrofia metacromática e um gene normal.

❑ Valor diagnóstico

- A ausência de atividade da ARSA na urina é uma alteração valiosa que possibilita o diagnóstico precoce
- O sulfato de queratana está aumentado na urina (com frequência, duas a três vezes o valor normal)
- O sedimento urinário pode conter lipídios metacromáticos (decorrentes da degradação da mielina).

❑ Outras considerações

A biopsia do nervo sural ou alveolar corado com cresil violeta mostra acúmulo de sulfatídio metacromático e confirma o diagnóstico. Isso também ocorre no cérebro, nos rins e no fígado. A pseudodeficiência de aril-sulfatase A é uma condição de aparente deficiência da enzima ARSA e atividade da cerebrosídeo sulfatase nos leucócitos de pessoas sem anormalidades neurológicas em uma família com leucodistrofia metacromática. A biopsia conjuntival revela inclusões metacromáticas nas células de Schwann.

Leitura sugerida

Polten A, Fluharty AL, Fluharty CB *et al*. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. *N Eng J Med*. 1991; 324:18–22.

SÍNDROME DE MORQUIO (MUCOPOLISSACARIDOSE IVA; DEFICIÊNCIA DE GALNS)

MIM #253000

❑ Definição

A síndrome de Morquio (mucopolissacaridose do tipo IVA) é uma doença do armazenamento lisossomial de caráter autossômico recessivo que é caracterizada pelo acúmulo intracelular de sulfato de queratana e condroitina-6-sulfato.

❑ Quando suspeitar?

As manifestações clínicas fundamentais incluem baixa estatura, displasia esquelética, anomalias dentárias e opacidade da córnea. A inteligência é normal e não há comprometimento direto do SNC, embora as alterações do esqueleto possam resultar em complicações neurológicas.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Pesquisa da atividade enzimática em fibroblastos, leucócitos ou amniócitos
- Sequenciamento do gene *GALNS* (16q24.3).

Leitura sugerida

Sukegawa K, Nakamura H, Kato Z *et al*. Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-

acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IVA phenotypes. *Hum Mol Genet*. 2000; 9:1283–1290.

MUCOLIPIDOSE III (DEFICIÊNCIA DA TRANSFERASE DE *N*-ACETILGLICOSAMINA-1-FOSFATO, PSEUDODISTROFIA DE HURLER)

MIM #252600

❑ Definição

A mucolipidose III alfa/beta (pseudopolidistrofia de Hurler clássica) é causada por mutação no gene que codifica as subunidades alfa/beta precursoras da *N*-acetilglicosamina-1-fosfotransferase (GNPTAB; GlcNAc-fosfotransferase; 12q23). As manifestações clínicas da mucolipidose do tipo III de caráter autossômico recessivo são semelhantes as da síndrome de Hurler, mas sem aumento da eliminação urinária de mucopolissacarídios em decorrência de defeito no reconhecimento ou na catálise e captação de determinadas enzimas lisossomiais consequente à atividade deficiente da *N*-acetilglicosamina-1-fosfotransferase.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Pesquisa da enzima nos fibroblastos ou nos leucócitos
- Sequenciamento do gene *GNPTAB*.

❑ Outras considerações

- A mucolipidose II alfa/beta ou doença da célula I também é causada por mutações no gene GNPTAB
- A mucolipidose II foi renomeada mucolipidose II alfa/beta, a mucolipidose IIIA foi renomeada mucolipidose III alfa/beta e mucolipidose IIIC foi renomeada mucolipidose III gama.

Leitura sugerida

Bargal R, Zeigler M, Abu-Libdeh B *et al*. When mucolipidosis III meets mucolipidosis II: GNPTA gene mutations in 24 patients. *Mol Genet Metab*. 2006; 88:359–363.

DOENÇA DE NIEMANN-PICK, TIPOS A E B (DEFICIÊNCIA DE ESFINGOMIELINASE)

MIM #257200

❑ Definição e classificação

- Os tipos A e B da doença de Niemann-Pick (DNP) são distúrbios alélicos de caráter autossômico recessivo que resultam da deficiência de esfingomielinase ácida (também denominada esfingomielina fosfodiesterase, SMPD1) e resultam em acúmulo de esfingomielina nos lisossomos dos macrófagos e monócitos
  - O tipo A da doença de Niemann-Pick (DNP-A) é neuronopático com morte nos primeiros anos de vida
  - O tipo B da doença de Niemann-Pick (DNP-B) não é neuronopático.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- *Testes bioquímicos*: a atividade da enzima esfingomielinase ácida é determinada nos linfócitos do sangue periférico ou em fibroblastos cutâneos cultivados. O achado de menos de 10% de atividade enzimática em comparação com os controles normais confirma o diagnóstico de deficiência de esfingomielinase ácida. Todavia, já foram descritos indivíduos com a mutação Q292 K do gene *SMPD1* que apresentam atividade enzimática aparentemente normal quando é utilizado substrato artificial
- *Exame da medula óssea*: revela macrófagos preenchidos com lipídios, contudo, esse procedimento não é necessário para confirmar o diagnóstico. Só deve ser realizado se houver indicações clínicas específicas

- Teste molecular
  - O sequenciamento de *SMPD1* detecta mutações em 99% dos indivíduos com deficiência de esfingomielinase ácida confirmada por pesquisa de atividade enzimática. Já foram descritas mais de 100 mutações que provocam deficiência de esfingomielinase ácida
  - Análise direcionada de mutações
    - As mutações responsáveis pela DNP-A são mais prevalentes na população judia asquenaze na qual a frequência combinada de portadores das três mutações comuns do gene *SMPD1* varia entre 1:80 e 1:100. Três mutações (R496l, L302P e fsP330) são responsáveis por aproximadamente 90% dos alelos que provocam o tipo A da doença de Niemann-Pick em indivíduos de ascendência judia asquenaze
    - As mutações do tipo B da doença de Niemann-Pick são panétnicas. A mutação p.R608 del (também conhecida deltaR608) representa quase 90% dos alelos mutantes do tipo B da doença de Niemann-Pick em indivíduos provenientes do norte da África (Tunísia, Argélia e Marrocos), 100% dos alelos mutantes da DNP-D na ilha Grã Canária e aproximadamente 20 a 30% dos alelos mutantes da DNP-B em pessoas dos EUA de ascendência do norte da África.

Leitura sugerida

Brady RO, Kanfer JN, Mock MB *et al*. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1966; 55(2):366–369.

McGovern MM, Schuchman EH. Acid sphingomyelinase deficiency. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, et al., eds. *GeneReviews [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2006 Dec 07 [updated 2009 Jun 25].

DOENÇA DE NIEMANN-PICK, TIPO C (DOENÇA DE NIEMANN-PICK COM BLOQUEIO DA ESTERIFICAÇÃO DO COLESTEROL)

MIM #257220

❑ Definição e classificação

A transmissão da doença de Niemann-Pick do tipo C (DNP-C) é autossômica recessiva. Trata-se de uma doença do armazenamento de lipídios causada por mutações nos genes *NPC1* ou *NPC2* envolvidos no trânsito de lipídios, sobretudo colesterol, dos endossomas tardios ou dos lisossomos. A DNP-C é caracterizada por neurodegeneração.

- A DNP do tipo C1, que representa 95% dos casos de DNP-C, é causada por mutações no gene *NPC1* (18q11.2)
- A DNP do tipo C2, que representa 5% dos casos de DNP-C, é causada por mutações no gene *NPC2* (18q11.2)

O termo DNP do tipo D, usado em uma edição anterior dessa obra, descreve um isolado genético da Nova Escócia (Canadá) que é bioquímica e clinicamente indistinguível da DNP-C e que também resulta de mutação do gene *NPC1*. Assim sendo, a DNP do tipo D é denominada atualmente DNP do tipo C1.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Testes bioquímicos

- O diagnóstico de doença de Niemann-Pick do tipo C pode ser confirmado pela demonstração de comprometimento da esterificação do colesterol de origem exógena em fibroblastos cultivados ou por técnica citológica (coloração de filipina) que revela acúmulo intracelular de colesterol em fibroblastos cultivados
- Obs.: esses métodos não são fidedignos na pesquisa de portador por causa da significativa superposição de resultados de pacientes e controles

Histologia: hoje em dia raramente são feitas biopsias teciduais e análise de lipídios nos tecidos. Esses exames

incluem avaliação da medula óssea, do baço e do fígado, que contêm células espumosas (macrófagos preenchidos por lipídios). Nos casos avançados são encontrados histiócitos azuis-marinhos na medula óssea.

Microscopia eletrônica: revela corpúsculos citoplasmáticos polimórficos na pele, no plexo retal, no fígado ou no cérebro.

Técnicas de imagem: de modo geral, a RM do cérebro é normal até os estágios tardios da doença quando são encontrados atrofia acentuada do verme do cerebelo (superior/anterior), adelgaçamento do corpo caloso e atrofia cerebral discreta. Também pode ser observado aumento do sinal na substância branca periatrial, refletindo desmielinização secundária. A espectroscopia por ressonância magnética é mais sensível na DNP-C do que a RM padrão.

Métodos moleculares:

- Sequenciamento: detecta 80 a 90% das mutações no gene NPC1 e quase todas as mutações do gene NPC2. Já foram descritas aproximadamente 200 mutações na DNP-C1. A maioria dos indivíduos com a DNP-C1 têm mutações singulares às suas famílias
- Análise de deleções/duplicações: poucas deleções parciais ou completas de genes foram descritas na DNP-C1. Nenhuma deleção ou inserção grande foi descrita na DNP-C2.

❑ Outras considerações

Icterícia colestática ocorre em alguns pacientes. As células espumosas de Niemann-Pick e os histiócitos "azuis-marinhos" com aspectos histoquímicos e ultraestruturais característicos são encontrados na medula óssea. Na forma de início na infância a morte costuma ocorrer entre os 5 e 15 anos de idade. Formas de início na vida adulta, com aparecimento insidioso e evolução mais lenta, também já foram descritas (DNP-E e DNP-F).

Leitura sugerida

Argoff CE, Kaneski CR, Blanchette-Mackie EJ *et al*. Type C Niemann-Pick disease: documentation of abnormal LDL processing in lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 171:38–45.

Patterson M. Niemann-Pick disease type C. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR *et al*., eds. *GeneReviews [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2000 Jan 26 [updated 2008 Jul 22].

SÍNDROME DE SANFILIPPO TIPO A (DEFICIÊNCIA DE HEPARANO SULFATASE; MUCOPOLISSACARIDOSE IIIA)

MIM #252900

❑ Definição

A transmissão da síndrome de Sanfilippo é autossômica recessiva. Trata-se de uma doença do armazenamento lisossomial consequente ao comprometimento da degradação do sulfato de heparana causada por mutações no gene que codifica *N*-sulfoglicosamina sulfoidrolase (17q25,3).

❑ Quando suspeitar?

As manifestações clínicas consistem em déficit mental importante associado a alterações somáticas relativamente discretas (mão em garra moderadamente grave e visceromegalia, opacificação mínima ou inexistente da córnea ou alteração esquelética [p. ex., vertebral]). A manifestação inicial pode ser hiperatividade acentuada, tendências destrutivas e outras alterações do comportamento em uma criança com 4 a 6 anos de idade. De modo geral, as manifestações clínicas surgem entre os 2 a 6 anos de idade. Degeneração neurológica significativa já ocorreu na maioria dos pacientes entre os 6 e 10 anos de idade e a morte ocorre, tipicamente, durante a segunda ou a terceira década de vida. A mucopolissacaridose III do tipo A surge mais precocemente e de modo mais grave, com seus sinais e sintomas evoluindo rapidamente. A sobrevida é a mais curta.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

A determinação das concentrações de sulfato de heparana na urina confirma o diagnóstico.

❑ **Outras considerações**

- A mucopolissacaridose III engloba quatro tipos, cada um deles consequente à deficiência de uma enzima diferente: heparana *N*-sulfatase (tipo A); alfa-*N*-acetilglicosaminidase (tipo B); acetil CoA:alfaglicosaminida acetiltransferase (tipo C) e *N*-acetilglicosamina-6-sulfatase (tipo D).
- Existe um modelo canino (dachshund) da síndrome de Sanfilippo do tipo A.

Leitura sugerida

Esposito S, Balzano N, Daniele A *et al*. Heparan N-sulfatase gene: two novel mutations and transient expression of 15 defects. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1501:1–11.

Schmidt R, von Figura K, Paschke E *et al*. Sanfilippo's disease type A: sulfamidase activity in peripheral leukocytes of normal, heterozygous and homozygous individuals. *Clin Chim Acta*. 1977; 80:7–16.

DOENÇA DE TAY-SACHS (GANGLIOSIDOSE GM_2, TIPO I; DEFICIÊNCIA DE HEXOSAMINIDASE A)

MIM #272800

❑ **Definição**

A transmissão da doença de Tay-Sachs é autossômica recessiva. Esta doença do armazenamento lisossomial é causada por mutações na subunidade alfa do gene da hexosaminidase A (*HEXA*) (15q23). Ocorre predominantemente em judeus asquenaze, canadenses de ascendência francesa e norte-americanos da Louisiana (cajuns).

❑ **Quando suspeitar?**

A forma infantil clássica dessa doença neurológica progressiva se caracteriza por deterioração psicomotora, cegueira, máculas vermelho-cereja e resposta extensora exagerada aos estímulos sonoros, com a morte ocorrendo até os 2 anos de idade. Existem também uma forma juvenil (com a morte ocorrendo até os 15 anos de idade) e uma forma crônica em adultos.

❑ **Exames relevantes e valor diagnóstico**

- Ensaio enzimático para HEXA no soro, no plasma, nos leucócitos e em fibroblastos cutâneos e células amnióticas cultivados
- Sequenciamento para pesquisa de mutação
- Acúmulo de gangliosídio GM_2 no cérebro.

❑ **Outras considerações**

As máculas de coloração vermelho-cereja só ocorrem na forma infantil. Os alelos 739C-T e 745C-T da pseudodeficiência causam redução da atividade da HEXA, mas não provocam doença e os níveis séricos da fosfatase ácida são normais.

Leitura sugerida

De Braekeleer M, Hechtman P, Andermann E *et al*. The French Canadian Tay-Sachs disease deletion mutation: identification of probable founders. *Hum Genet*. 1992; 89:83–87.

DOENÇA DE WOLMAN (DOENÇA DE ARMAZENAMENTO DE ÉSTER COLESTERIL, DEFICIÊNCIA DE LAL, DEFICIÊNCIA DA HIDROLASE DO ÉSTER COLESTERIL)

MIM #278000

❑ **Definição**

A transmissão da doença de Wolman é autossômica recessiva. Essa condição resulta da deficiência da atividade da lipase ácida lisossomial (LIPA; LAL) que provoca o acúmulo do colesterol total e dos triglicerídios em todos os tecidos do corpo. Dois distúrbios principais, a doença de Wolman de início infantil (grave) e a doença de armazenamento do éster colesteril de início tardio (mais leve), são causados por mutações em partes diferentes do gene LIPA (10q23.21).

❑ **Exames relevantes e valor diagnóstico**

- Sequenciamento do gene LIPA à procura de mutações
- Pesquisa da atividade da lipase ácida em leucócitos, fibroblastos cultivados ou amniócitos cultivados.

❑ **Outras considerações**

- O exame do esfregaço de sangue periférico revela vacuolização proeminente (no núcleo e no citoplasma) dos leucócitos. A alteração das provas de função hepática é causada pelo acúmulo de lipídios.
- A função do córtex das glândulas suprarrenais está diminuída e existe calcificação difusa na TC.

Leitura sugerida

Anderson RA, Byrum RS, Coates PM *et al*. Mutations at the lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase gene locus in Wolman disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91:2718–2722.

Assmann G, Fredrickson DS. Acid lipase deficiency (Wolman's disease and cholesteryl ester storage disease). In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS *et al*., eds. *Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1983:803–819.



DISTÚRBIOS PEROXISSOMIAIS

ADRENOLEUCODISTROFIA

MIM #300100

❑ **Definição**

A adrenoleucodistrofia (ALD) é um distúrbio ligado ao X que é causado por mutação no gene ABCD1. Essa mutação resulta em defeito da betaoxidação peroxissomial e acúmulo dos ácidos graxos saturados de cadeia muito longa (AGCML) em todos os tecidos do corpo. As manifestações da adrenoleucodistrofia ocorrem basicamente no córtex das glândulas suprarrenais, na mielina do sistema nervoso central e nas células de Leydig dos testículos. Embora os homens sejam os mais acometidos por adrenoleucodistrofia, aproximadamente 40% das mulheres heterozigotas com adrenoleucodistrofia ligada ao X apresentam sinais/sintomas leves ao final da quarta década de vida e na quinta década de vida.

❑ **Exames relevantes e valor diagnóstico**

Exames de imagem: a RM é sempre anormal nos homens com sinais/sintomas neurológicos causados por adrenoleucodistrofia.

Pesquisa de ácidos graxos de cadeia muito longa:

- A concentração plasmática dos ácidos graxos de cadeia muito longa é anormal em 99% dos homens, portanto, a determinação dos AGCML é suficiente para confirmar o diagnóstico dos homens com adrenoleucodistrofia
- Em aproximadamente 85% das mulheres acometidas, a concentração dos AGCML está aumentada no plasma e/ou nos fibroblastos cutâneos cultivados

Testes genéticos moleculares: recomendados quando os valores dos AGCML não confirmam o diagnóstico, para identificação de mutação familiar e para investigação pré-natal quando existe mutação familiar.

- Sequenciamento de toda a região codificadora
- Análise de deleção/duplicação.

Leitura sugerida

Steinberg SJ, Moser AB, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD *et al*., eds. *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1999:1993–2013 [Updated 2012 Apr 19]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315

DOENÇA DE BATTEN (LCN, DOENÇA DE BATTEN-SPIELMEYER-VOGT, LIPOFUSCINOSE CEROIDE NEURONAL)

MIM #204200

❑ Definição

As lipofuscinoses ceroides neuronais constituem um grupo clínica e geneticamente heterogêneo de distúrbios neurodegenerativos caracterizados pelo acúmulo intracelular de lipopigmento autofluorescente em diferentes padrões ultraestruturais.

❑ Quando suspeitar?

O quadro clínico inclui demência progressiva, crises convulsivas e comprometimento visual progressivo. A lipofuscinose ceroide neuronal 3 é especialmente prevalente na Finlândia com uma incidência de 1:21.000 nascidos vivos e uma frequência de portador de 1 em 70.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- A pesquisa enzimática para diagnóstico da lipofuscinose ceroide neuronal 1 ou da lipofuscinose ceroide neuronal 2 é valiosa antes da solicitação de rastreamento de mutação em indivíduos acometidos. Todavia, a pesquisa de atividade enzimática não é fidedigna para investigação de portadores
- Sequenciamento genético à procura de mutações
- Detecção de uma deleção de 1,02 kb no gene CLN3 na posição 16 p11.2 (encontrada na maioria dos casos de doença de Batten)
- A característica da lipofuscinose ceroide neuronal 3 é o padrão ultraestrutural do lipopigmento com um perfil de "impressão digital", que pode ter três aspectos diferentes: puro em um corpúsculo residual lisossomial; em associação com perfis curvilineares ou retilíneos e como um pequeno componente no interior de grandes vacúolos lisossomiais limitados por membrana. A combinação de perfis em impressão digital no interior dos vacúolos lisossomiais é um achado regular nos linfócitos sanguíneos dos pacientes com lipofuscinose ceroide neuronal 3.

❑ Outras considerações

Os quadros clínicos das lipofuscinoses ceroides neuronais são causados por mutações em oito genes. Originalmente, as lipofuscinoses ceroides neuronais eram classificadas segundo a idade ao aparecimento dos sinais/sintomas: a lipofuscinose ceroide neuronal 1 era a forma de início infantil ou a forma finlandesa de início infantil, porque foi descrita pela primeira vez nessa população; a lipofuscinose ceroide neuronal 2 era a forma de aparecimento infantil tardio; a lipofuscinose ceroide neuronal 3 era a forma de início juvenil e a mais comum; e a lipofuscinose ceroide neuronal 4 era a forma de aparecimento no adulto. Graças à identificação dos defeitos moleculares, atualmente as lipofuscinoses ceroides neuronais são classificadas numericamente de acordo com o defeito gênico subjacente. A lipofuscinose ceroide neuronal 1, por exemplo, é aquela causada por mutações gene *PPT1*, independentemente da idade de aparecimento das manifestações.

Leitura sugerida

International Batten Disease Consortium. Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CLN3. *Cell*. 1995;

82:949–957.

Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics*. 2005; 6:107–126.



TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS

DOENÇA DE ALZHEIMER (DEMÊNCIAS PRÉ-SENIL E SENIL)

MIM #104300

❑ Definição

A doença de Alzheimer (DA) é uma demência progressiva de aparecimento na vida adulta cuja manifestação inicial é, tipicamente, perda de memória sutil que se agrava e se torna incapacitante. Os achados histopatológicos incluem atrofia do córtex cerebral, formação de placas de beta-amiloide e novelos neurofibrilares intraneuronais. Uma mutação genética na proteína precursora amiloide (PPA) que reduz significativamente (cerca de 40%) a concentração de beta-amiloide confere proteção contra a doença de Alzheimer.

❑ Quando suspeitar?

- A doença de Alzheimer familiar de início precoce está associada a acometimento de múltiplas pessoas de uma família. Nesses casos a doença se manifesta antes dos 65 anos de idade (com frequência antes dos 55 anos de idade) e/ou se acompanha de uma mutação nos genes da proteína precursora amiloide (doença de Alzheimer 1; 21q21.3), PSEN1 (doença de Alzheimer 3) ou PSEN2 (doença de Alzheimer 4)
- A doença de Alzheimer familiar de início precoce é herdada como um traço autossômico dominante. Os filhos de uma pessoa acometida têm uma chance de 50% de herdar uma mutação que provoque a doença de Alzheimer familiar de início precoce e aconselhamento genético pode ser muito útil para esses indivíduos
- Ainda precisam ser identificadas outras doenças que provoquem a mutação.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Sequenciamento genético à procura da mutação A673T no gene da proteína precursora amiloide que protege contra a doença de Alzheimer e contra declínio cognitivo nos idosos sem a doença de Alzheimer
- Sequenciamento de toda a região codificadora do gene PSEN1 e das regiões intrônicas associadas para detectar mutações *missens*e e no local de corte (*splice site mutations*). Rastreamento à procura de deleção/duplicação de todo o gene, inclusive a mutação da população finlandesa com 4.555 pares de bases (pb)
- Sequenciamento de toda a região codificadora do gene PSEN2 para detectar mutações que provoque a doença de Alzheimer familiar de início precoce
- Sequenciamento dos éxons 16 e 17 do gene da proteína precursora amiloide identifica a maioria das mutações patológicas *missense, nonsense* ou indel. FISH e outros métodos de pesquisa de deleção/duplicação ajudam a detectar os menos de 1% de mutações de duplicação patogênicas na proteína precursora amiloide.

Leitura sugerida

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer's disease. Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer's disease. *JAMA*. 1995; 274(20):1627–1629.

Bird TD. Early-onset familial Alzheimer disease. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD *et al*., eds. *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1999:1993–2013 [Updated 2012 Oct 18]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1236

Cao G, Bales KR, DeMattos RB *et al*. Liver X receptor-mediated gene regulation and cholesterol homeostasis in brain:

relevance to Alzheimer's disease therapeutics. *Curr Alzheimer Res*. 2007; 4(2):179–184.

Jonsson T *et al*. A mutation in *APP* protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012; 488:96–99.

SÍNDROME DE ANGELMAN

MIM #105830

❑ Definição

A síndrome de Angelman é um transtorno do neurodesenvolvimento que se caracteriza por retardo do desenvolvimento, ausência de fala, crises convulsivas, riso excessivo, movimentos espasmódicos e transtornos da marcha e do equilíbrio. A maioria dos casos é causada pela ausência da contribuição materna para a região *imprinted* no cromossomo 15q11-q13. Aproximadamente 70% dos casos de síndrome de Angelman resultam de deleções maternas *de novo* envolvendo o cromossomo 15q11.2-q3; aproximadamente 2 a 3% resultam de dissomia uniparental paterna de 15q11.2-q3; 3 a 5% resultam de defeitos de *imprinting*; 5 a 10% dos casos são causados por mutações ou deleções no gene que codifica o gene E3A da ubiquitina-proteína ligase (UBE3A); 1 a 2% por outros rearranjos cromossomiais; e 10 a 15% têm causas desconhecidas.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

A investigação laboratorial da doença de Alzheimer pode ser complexa. A investigação diagnóstica, quando existe a suspeita de doença de Alzheimer, pode ser iniciada com análise de metilação do DNA da região do centro de *imprinting* AS/PWS.

Se o teste de metilação for positivo, são necessários outros exames para definir quais desses mecanismos genéticos existem e provocam a doença:

- A grande deleção (comum) pode ser investigada por meio de FISH (hibridização fluorescente *in situ*) ou CGH (hibridização genômica comparativa baseada em microarranjos)
- Dissomia uniparental – investigação molecular adicional no sangue dos genitores
- Defeitos no centro de *imprinting*.

Se o teste de metilação for negativo, a análise de mutação do gene UBE3A detecta a anomalia.

Leitura sugerida

Williams CA, Peters SU, Calculator SN. *Facts About Angelman Syndrome*. 7th ed. Aurora, IL: Angelman Syndrome Foundation Inc., 2009. Available from: http://www.angelman.org/understanding-as/facts-about-angelman-syndrome

DISAUTONOMIA FAMILIAR

MIM #223900

❑ Definição

A disautonomia familiar (neuropatia autônoma e sensorial hereditária do tipo III, algumas vezes denominada síndrome de Riley-Day) é uma condição autossômica recessiva que acomete quase exclusivamente pessoas de ascendência judia asquenaze. Afeta o desenvolvimento e a sobrevida dos neurônios sensoriais, simpáticos e parassimpáticos, resultando em sinais/sintomas variáveis que incluem insensibilidade à dor, incapacidade de produzir lágrimas, crescimento insatisfatório e labilidade da pressão arterial. Os indivíduos acometidos têm uma expectativa de vida diminuída.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Atualmente o diagnóstico de disautonomia familial é confirmado por pesquisa genética molecular do gene *IKBKAP* (sequenciamento do inibidor do acentuador do gene do polipeptídio cadeia leve kappa em linfócitos B, proteína associada ao complexo quinase)
- Análise direcionada de mutação – disponível para duas mutações, c.2204 + 6T>C (VS20 + 6T>C) e pR696P (Arg696Pro), que representam mais de 99% dos alelos mutantes em indivíduos de ascendência judia asquenaze que apresentam disautonomia familiar
- Sequenciamento: análise de toda a região codificadora do gene *IKBKAP*.

Leitura sugerida

Blumenfeld A, Slaugenhaupt SA, Liebert CB *et al*. Precise genetic mapping and haplotype analysis of the familial dysautonomia gene on human chromosome 9q31. *Am J Hum Genet*. 1999; 64:1110–1118.

SÍNDROME DO X FRÁGIL DE RETARDO MENTAL/DISTÚRBIOS RELACIONADOS COM O GENE FMR-1

MIM #300624

❑ Definição

A síndrome do X frágil é a forma mais comum de retardo mental hereditário. É causada por perda da função do gene *FMR1* no cromossomo X (Xq27.3). A maioria dos indivíduos afetados é portadora de uma expansão da repetição de trinucleotídios CGG no gene FMR1. Em raras ocasiões existem outras causas de mutações gênicas com perda de função (mutações pontuais, deleções, metilação gênica anormal).

❑ Quando suspeitar?

Tipicamente, os homens portadores da expansão completa apresentam retardo mental moderado. Existe alguma variação na metilação do alelo expandido que resulta em alguma variação do fenótipo. As mulheres portadoras da expansão completa apresentam manifestações da síndrome do X frágil, mas tipicamente em uma forma mais branda. A pré-mutação (expansão do alelo maior que o normal, contudo menor que a expansão completa associada a síndrome do X frágil) está associada a aumento do risco de insuficiência ovariana prematura e pode causar síndrome de tremor/ataxia associada ao X frágil, um transtorno neurodegenerativo de início tardio, acomete predominantemente os homens portadores.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Testes moleculares: o diagnóstico direto é feito por análise do DNA usando as técnicas *Southern blot*, reação da cadeia da polimerase e análise de metilação. Os exames podem ser realizados para diagnóstico pré-natal ou pós-natal ou para detecção de portadores assintomáticos. Valor diagnóstico: identificação de homens acometidos e mulheres heterozigotas/acometidas.

É mais provável que trechos de trinucleotídios CGG sem uma "âncora" AGG se expandam do que os trechos com interrupções AGG interpostas. O tamanho normal da sequência CGG varia entre 5 e 44 repetições de trinucleotídios. Sequências entre 45 e 54 repetições de trinucleotídios CGG são consideradas uma zona intermediária. Os indivíduos com 55 a 200 repetições de trinucleotídios CGG são considerados portadores de pré-mutação. A maioria dos indivíduos com a síndrome do X frágil apresenta uma expansão de mais de 200 repetições de trinucleotídios CGG que resulta em perda da função do FMR1.

Outros: é necessário fazer a análise de toda a sequência para a detecção das raras mutações de perda de função, tais como mutações pontuais/deleções pequenas. Os resultados referentes à metilação podem ou não refletir de modo acurado o futuro da criança.

DOENÇA DE HUNTINGTON

MIM #143100

❑ Definição

A doença de Huntington, um distúrbio neurodegenerativo progressivo de caráter autossômico dominante, é causada pela expansão de uma repetição de trinucleotídios (CAG) codificador de glutamina no gene que codifica huntingtina (HTT) no cromossomo 4 p16.3. Os alelos HTT são classificados com base no tamanho da expansão:

- Alelos normais: 26 ou menos repetições de trinucleotídios CAG
- Alelos intermediários: 27 a 35 repetições de trinucleotídios. Um indivíduo com um alelo nessa faixa não corre risco de desenvolver sinais/sintomas de doença de Huntington; contudo, por causa da instabilidade no CAG, correm risco de ter um filho com um alelo na faixa que provoca a doença de Huntington
- Alelos que causam a doença de Huntington (mutação plena): 36 ou mais repetições de trinucleotídios CAG. Os indivíduos que apresentam um alelo com a mutação plena são considerados de risco de desenvolver a doença de Huntington durante suas vidas.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- O gene HTT (doença de Huntington) é o único que sabidamente provoca a doença de Huntington. A expansão da repetição de trinucleotídios CAG é a única mutação observada
- Exames usados na prática clínica:
  - A reação em cadeia da polimerase é usada para detectar o número de repetições de trinucleotídios CAG
  - *Southern blot* é usado para confirmação do genótipo homozigótico e para identificação de expansões grandes
- A investigação preditiva de familiares assintomáticos que correm risco exige confirmação prévia do diagnóstico na família por meio de testes genéticos moleculares
- O diagnóstico pré-natal e o diagnóstico genético pré-implantação de gestações de risco exigem confirmação prévia do diagnóstico na família por meio de testes genéticos moleculares.

Leitura sugerida

Warby SC, Graham RK, Hayden MR. Huntington disease. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD *et al*., eds. *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1998:1993–2013 Oct 23 [Updated 2010 Apr 22]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/

SÍNDROME DE LESCH-NYHAN

MIM #300322

❑ Definição

A transmissão da síndrome de Lesch-Nyhan é recessiva ligada ao X. A síndrome de Lesch-Nyhan se acompanha de ausência quase completa da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT) que catalisa a hipoxantina e a guanina aos seus nucleotídios. Mutações no HPRT1 (Xq26-q27.2) provocam acúmulo das purinas.

❑ Quando suspeitar?

Os homens acometidos apresentam disfunção neurológica, transtornos cognitivos e comportamentais (coreoatetose, retardo mental e tendência à automutilação) e produção excessiva de ácido úrico. As manifestações clínicas são consequentes à gota secundária (tofos após 10 anos, cristaluria, hematuria, cálculos urinários, infecção urinária, artrite gotosa, resposta à colchicina). Os pacientes morrem por causa de insuficiência renal até os 10 anos de idade se não forem tratados. Cristais ou areia alaranjada são observados nas fraldas dos lactentes.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- A razão urato:creatinina na urina superior a 2,0 é característica dos homens acometidos com menos de 10

anos de idade, entretanto, não é considerada diagnóstica da condição. Nem hiperuricuria nem hiperuricemia (ácido úrico sérico superior a 8 mg/dℓ; 600 a 1.000 mg/24 h em pacientes com 15 kg ou mais) são específicas para o diagnóstico de síndrome de Lesch-Nyhan

- A atividade da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) em homens inferior a 1,5% nas hemácias, nos fibroblastos cultivados, nos amniócitos ou nos linfoblastos confirma o diagnóstico. Esse exame pode ser feito com eritrócitos em anticoagulantes ou em papel filtro com sangue ressecado. A pesquisa da atividade enzimática não é útil para as mulheres.
- O sequenciamento do gene *HPRT1* já pode ser solicitado na prática clínica. Já foram identificadas mais de 200 mutações (basicamente mutações *missense* e *nonsense* e pequenas deleções/inserções).

❑ Outras considerações

- Variantes da deficiência parcial de HGPRT mostram 0 a 50% de atividade normal nos lisados eritrocitários e mais de 1,2% nos fibroblastos. Acumulam purinas, mas não areia alaranjada nas fraldas nem anormalidade no SNC ou comportamental.
- A probenecida e outros agentes uricosúricos, que visam à redução da concentração sérica do ácido úrico, são contraindicados porque eles aumentam o aporte de ácido úrico ao sistema urinário e aumentam o risco de anúria aguda em decorrência de deposição de cristais de ácido úrico no sistema coletor renal.

Leitura sugerida

Jinnah HA, Harris JC, Nyhan WL *et al*. The spectrum of mutations causing HPRT deficiency: an update. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004;23:1153–1160.

Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med*. 1964;36:561–570.

SÍNDROME DE MENKES

MIM #309400

❑ Definição

A síndrome de Menkes é uma condição recessiva ligada ao X. Trata-se de um distúrbio do metabolismo do cobre causado por mutações no gene que codifica a ATPase transportadora de Cu^{2+}, um alfapolipeptídio (ATP7A) que resulta em bloqueio do transporte de cobre das células da mucosa intestinal para o sangue. Isso causa deficiência generalizada de cobre.

❑ Quando suspeitar?

Trata-se de uma síndrome de hipotermia neonatal, dificuldade alimentar e, às vezes, icterícia prolongada. Aos 2 a 3 meses de vida, o lactente apresenta crises convulsivas, despigmentação progressiva do cabelo e espasmos musculares. A síndrome também inclui dismorfia facial característica, agravamento da deterioração mental, infecções, retardo do desenvolvimento, morte nos primeiros meses de vida e alterações da camada elástica interna das artérias.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Redução das concentrações de cobre no soro e no fígado; concentração de cobre normal nos eritrócitos; concentrações de cobre aumentadas no líquido amniótico, nos fibroblastos cultivados e nas células amnióticas
- Redução dos níveis séricos de ceruloplasmina.

❑ Outras considerações

O estado de portador da doença de Menkes pode, em geral, ser determinado pelo exame de múltiplos fios de cabelo coletados em vários pontos do escalpo à procura de *pili torti*. As alterações encontradas nas metáfises dos ossos

longos são semelhantes às encontradas no escorbuto. A oxidase do ácido ascórbico é dependente de cobre.

Leitura sugerida

Moller LB, Bukrinsky JT, Molgaard A *et al*. Identification and analysis of 21 novel disease-causing amino acid substitutions in the conserved part of ATP7A. *Hum Mutat*. 2005; 26:84–93.

DOENÇA DE PARKINSON

MIM #168600

❑ Definição

A alfassinucleína é uma proteína abundante e extremamente conservada nos neurônios. As proteínas alfassinucleína agregadas formam lesões cerebrais que são características da doença de Parkinson, seja qual for o genótipo do paciente. O acúmulo de alfassinucleína, um componente importante dos corpúsculos de Lewy, resulta em perda dos neurônios dopaminérgicos na substância negra.

❑ Quando suspeitar?

As manifestações clínicas da doença de Parkinson incluem tremores em repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Múltiplas combinações de causas genéticase/ou ambientais podem resultar em doença de Parkinson esporádica ou de início tardio.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Existe uma ampla heterogeneidade genética na doença de Parkinson. As mutações no gene LRRK2 (12q12) são o componente genético mais comum, enquanto as mutações no gene SNCA (4q22.1) que codificam a alfassinucleína são encontradas em algumas famílias com prevalência elevada de doença de Parkinson. As mutações no gene Parkin (6q26) foram identificadas em casos de doença de Parkinson juvenil de herança autossômica dominante (MIM #600116) e múltiplos outros genes foram implicados nos casos de doença de Parkinson autossômica dominante ou autossômica recessiva
- Sequenciamento de todas as regiões codificadoras; análise direcionada de mutação; análise de deleção/duplicação
- Análise do gene SNCA; FISH
- Muitas outras doenças apresentam manifestações motoras parkinsonianas (“parkinsonismo”) e o diagnóstico acurado depende do achado de corpúsculos de Lewy no exame histopatológico
- Os indivíduos que são portadores da mutação da doença de Gaucher (mutação do gene GBA) correm um risco aproximadamente cinco vezes maior de desenvolver a doença de Parkinson.

Leitura sugerida

Feany MB. New genetic insights into Parkinson’s disease. *New Eng J Med*. 2004; 351:1937–1940.

Gandhi PN, Wang X, Zhu X *et al*. The Roc domain of leucine-rich repeat kinase 2 is sufficient for interaction with microtubules. *J Neurosci Res*. 2008;86:1711–1720.

Michael J. Fox Foundation for Parkinson’s Research. Available from: https://www.michaeljfox.org/

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E *et al*. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson’s disease. *Science*. 1997; 276:2045–2047.

Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N *et al*. Ubiquitination of a new form of alpha-synuclein by parkin from human brain: implications for Parkinson’s disease. *Science*. 2001; 293:263–269.

Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO *et al*. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson’s disease. *New Eng J Med*. 2009; 361:1651–1661.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

MIM #176270

❑ **Definição**

A síndrome de Prader-Willi resulta da deleção das cópias paternas do gene SNRPN *imprinted*, o gene da necdina, e, possivelmente, outros genes na região 15q11-q13 do cromossomo.

❑ **Quando suspeitar?**

A síndrome de Prader-Willi se caracteriza por diminuição da atividade fetal, obesidade, hipotonia muscular, retardo mental, baixa estatura, hipogonadismo hipogonadotrófico e mãos e pés pequenos. Existem três causas genéticas para a síndrome de Prader-Willi: (1) deleção paterna – aproximadamente 70% de todos os casos de síndrome de Prader-Willi, (2) dissomia uniparental maternal – aproximadamente 25% dos casos e (3) defeito de *imprinting* – menos de 5% dos casos.

❑ **Exames relevantes e valor diagnóstico**

- Testes moleculares
  - FISH: típicas deleções, grandes e pequenas, podem ser detectadas. Se a FISH for positiva (uma deleção é detectada), o diagnóstico de síndrome de Prader-Willi é confirmado.
  - Teste de metilação do DNA: confirma ou descarta a síndrome de Prader-Willi como diagnóstico com mais de 99% de acurácia. Os resultados normais mostram tanto o padrão de *imprinting* do DNA materno como o paterno. Na síndrome de Prader-Willi existe apenas o padrão materno, contudo, o resultado positivo não informa se a causa da síndrome de Prader-Willi é deleção, dissomia uniparental ou defeito de *imprinting*.
  - Estudo de polimorfismo de DNA é realizado para confirmar a existência de dissomia uniparental. São necessárias amostras de sangue dos pais e da criança. Se os dois cromossomas forem provenientes da mãe, é confirmado o diagnóstico da síndrome de Prader-Willi.

Leitura sugerida

Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S *et al*. Prader-Willi syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD *et al*., eds. *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1998: 1993–2013 Oct 6 [Updated 2012 Oct 11]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330

http://www.pwsausa.org/syndrome/Genetics_of_PWS.htm

www.faseb.org/genetics/acmg/pol-22htm

SÍNDROME DE RETT

MIM #312750

❑ **Definição**

A maioria das mulheres que apresenta os critérios clínicos de consenso para a síndrome de Rett tem mutações no gene MECP2 repressor de transcrição (Xq28). Todavia, nem todos os pacientes com mutações MECP2 apresentam todos os critérios clínicos para o diagnóstico de síndrome de Rett e mutações de MECP2 não são encontradas em alguns pacientes com a síndrome de Rett.

❑ **Quando suspeitar?**

A síndrome de Rett clássica se caracteriza por desenvolvimento psicomotor anormal que, de modo geral, surge nos primeiros 6 meses de vida, seguido por perda das habilidades voluntárias das mãos e da linguagem falada, anormalidades da marcha e aparecimento de movimentos estereotipados das mãos.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Sequenciamento de toda a região codificadora, especialmente C-terminal. Também é feita análise de deleção/inserção.

Leitura sugerida

Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG *et al*. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol*. 2010; 68:944–950.

ATAXIAS CEREBELARES ESPINAIS

ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 1 (ATROFIA OLIVOPONTOCEREBELAR 1; AOPC 1)

MIM #164400

❑ Definição

As manifestações clínicas das ataxias espinocerebelares, de herança autossômica dominante, são causadas pelo comprometimento variável do tronco encefálico e da medula espinal, que resulta em degeneração cerebelar. A ataxia espinocerebelar do tipo 1 é causada pela expansão da repetição de trinucleotídios CAG no gene da ataxina 1 (ATXN1; 6 p22.3).

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

A reação da cadeia da polimerase e a análise de fragmento por eletroforese capilar da expansão da repetição de trinucleotídios CAG no gene *AATXN1*. Normal: 35 ou menos repetições de trinucleotídios CAG.

Leitura sugerida

Margolis RL. Dominant spinocerebellar ataxias: a molecular approach to classification, diagnosis, pathogenesis and the future. *Expert Rev Mol Diagn*. 2003; 3:715–732.

Orr HT *et al*. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet*. 1993; 4:221–226.

van de Warrenburg BP *et al*. Age at onset variance analysis in spinocerebellar ataxias: a study in a Dutch-French cohort. *Ann Neurol*. 2005; 57:505–512.

DOENÇA DE WILSON (DEGENERAÇÃO HEPATOLENTICULAR)

MIM #277900

❑ Definição

A transmissão da doença de Wilson é autossômica recessiva. É causada por mutações no gene do betapolipeptídio, transportador de Cu^{2+}, ATPase (ATP7B) em 13q14 que codifica um polipeptídio que atua como proteína de transporte de cobre na membrana plasmática. A doença de Wilson se caracteriza pelo acúmulo de cobre nos hepatócitos, com consequente cirrose e anormalidades neurológicas. Existe uma ampla variação na idade de aparecimento dos primeiros sinais/sintomas da doença de Wilson, podendo manifestar-se até mesmo nos primeiros anos de vida. O diagnóstico da doença de Wilson se fundamenta nas evidências clínicas e laboratoriais de metabolismo anormal de cobre. Na periferia da córnea pode ser observado um anel de Kayser-Fleischer (coloração marrom-dourada, marrom-esverdeada, amarelo-esverdeada ou amarelo-dourada).

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Níveis séricos baixos de ceruloplasmina e/ou níveis urinários elevados de cobre

- Detecção de mutação: sequenciamento de todas as regiões codificadoras; análise de deleção/duplicação; análise direcionada de mutação
- A RM revela aumento da intensidade de sinal nos núcleos da base.

Leitura sugerida

De Bie P, Muller P, Wijmenga C *et al*. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet*. 2007; 44:673–688.

Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW *et al*. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut*. 2000; 46:415–419.



TRANSTORNOS NEUROMUSCULARES

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA; DOENÇA DE LOU GEHRIG)

MIM #105400

❑ Definição

O diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica depende de um exame físico e um exame neurológico meticulosos, assim como exames laboratoriais e complementares, para descartar a possibilidade de doenças passíveis de tratamento que apresentem sinais/sintomas semelhantes aos da esclerose lateral amiotrófica. Os exames complementares podem incluir eletromiografia (EMG) e determinação da velocidade de condução nervosa, radiografias, ressonância magnética, punção lombar, mielograma da parte cervical da coluna vertebral e biopsia de nervo e/ou músculo. A determinação da história familiar e o aconselhamento (assessoramento) genético são importantes. Noventa por cento dos pacientes com esclerose lateral amiotrófica não têm história familiar (esclerose lateral amiotrófica esporádica) e os padrões de herança podem ser autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao X. O padrão de herança mais comum em aproximadamente 10% dos pacientes com esclerose lateral amiotrófica familiar é o autossômico dominante. Em aproximadamente 50% dos pacientes com esclerose lateral amiotrófica familiar foram identificadas mutações nos genes SOD1 (21q22.11), TARDBP (1 p36; TDP-43 codificador), FUS (16p11.2), C9ORF72 (9p21.2) e UBQLN2 (Xp11.21).

❑ Quando suspeitar?

O sinal inicial característico da ELA consiste em fraqueza muscular, que ocorre em aproximadamente 60% dos pacientes. O aparecimento e a natureza dos sinais/sintomas da esclerose lateral amiotrófica é muito variável, mas como se trata de uma doença dos neurônios motores superior e inferior, o tato, a audição, o paladar, o olfato e a visão não são comprometidos. Embora a terapia consiga alentecer a evolução da doença em alguns casos, à medida que a esclerose lateral amiotrófica evolui, a fraqueza muscular e a paralisia se propagam para os músculos do tronco, da fala, da deglutição, da mastigação e da respiração. Os pacientes acabam precisando de suporte ventilatório permanente para sobreviverem.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Detecção de mutação por meio de análise das regiões codificadoras por sequenciamento ou polimorfismo conformacional de filamento único dos genes associados com a esclerose lateral amiotrófica familiar, inclusive SOD1, TARDBP (TDP-43), FUS, C9ORF72 e UBQLN2
- Os exames de sangue, urina e líquido cerebrospinal incluem eletroforese de alta resolução das proteínas séricas, provas de função tireóidea e paratormônio (PTH) e coleta de urina de 24 h para determinação de metais pesados.

Leitura sugerida

ALS Association. Available from: http://www.alsa.org/about-als/genetic-testing-for-als.html

McKinnon WC, Baty BJ, Bennett RL *et al*. Predisposition testing for late-onset disorders in adults: a position paper of

the National Society of Genetic Counselors. *JAMA*. 1997; 278:1217–1220.
Turner MR *et al*. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2013; 12(3):310–322.

NEUROPATIA HEREDITÁRIA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT)

MIM #118220

❑ Definição

Pelo menos 27 tipos de neuropatia hereditária CMT podem ser identificados por teste de DNA, contudo, um resultado negativo não descarta o diagnóstico porque ainda não foram identificadas algumas mutações. Mais de 40 genes/*loci* diferentes são associados à neuropatia hereditária CMT. A herança pode ser autossômica recessiva, autossômica dominante ou dominante ligada ao X. O diagnóstico clínico se baseia na história familiar, no exame neurológico, em EMG, na velocidade de condução nervosa e, em alguns casos, em biopsia do nervo sural.

❑ Quando suspeitar?

A doença de Charcot-Marie-Tooth manifesta-se, tipicamente, em adolescentes e adultos jovens como atrofia e fraqueza da musculatura proximal acompanhadas, com frequência, por perda sensorial, depressão dos reflexos tendinosos e arco plantar alto.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Pesquisa de deleção/duplicação no gene PMP22, que é a causa mais comum de neuropatia hereditária Charcot-Marie-Tooth. Se o teste for negativo para mutações no gene PMP22, realiza-se sequenciamento de outros genes associados ao quadro clínico do paciente.

Leitura sugerida

England JD *et al*. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review): report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009; 72:185–192.

Saifi GM, Szigeti K, Snipes GJ *et al*. Molecular mechanisms, diagnosis, and rational approaches to management of and therapy for Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Investig Med*. 2003; 51:261–283.

Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ *et al*. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol*. 2011; 69:22–33.

DISTROFIA MUSCULAR, DO TIPO DUCHENNE

MIM #310200

DISTROFIA MUSCULAR, DO TIPO BECKER

MIM #300376

❑ Definição

A *distrofia muscular de Duchenne* (DMD) é um distúrbio ligado ao X que resulta de mutações no gene distrofina (Xq21.2-Xq21.1). De modo geral, a dificuldade na marcha surge até os 3 anos de idade, com os pacientes desenvolvendo miocardiopatia, deixando de se locomover até os 12 anos de idade e morrendo até os 20 anos de idade. As mulheres heterozigotas para a mutação podem desenvolver anormalidades cardíacas progressivas.

A *distrofia muscular de Becker* (DMB) manifesta-se de modo semelhante, embora mais leve e mais lentamente

progressiva, à distrofia muscular de Duchenne. Pode manifestar-se até mesmo em crianças com 12 anos de idade ou menos, com a perda da capacidade de deambulação a partir da adolescência e sobrevida até a quarta ou quinta décadas de vida.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Elevação acentuada dos níveis séricos de creatinofosfoquinase
- *Western blot* para pesquisa de distrofina: ausente na distrofia muscular de Duchenne; tamanho anormal; normal na distrofia muscular de Becker
- Sequenciamento de toda a região codificadora e análise de deleção/duplicação do gene da distrofina.

Leitura sugerida

Beggs AH, Kunkel LM. Improved diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy. *J Clin Invest*. 1990; 85:613–619.

Emery AEH. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359:687–695.

Tuffery-Giraud S *et al*. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat*. 2009; 30:934–945.

DISTROFIA MIOTÔNICA DO TIPO 1

MIM #160900

❑ Definição

A distrofia miotônica manifesta-se clinicamente como miotonia, distrofia muscular, catarata, hipogonadismo, calvície frontal e ECG anormal. Ao contrário da distrofia muscular de Duchenne, a distrofia miotônica do tipo 1 acomete inicialmente os músculos da cabeça e do pescoço, os músculos extraoculares e os músculos distais dos membros. Apenas posteriormente a musculatura proximal é acometida. A distrofia miotônica do tipo 1 resulta da expansão, de herança autossômica dominante, da sequência da repetição de trinucleotídios CTG na região não traduzida 3’ do gene da proteinoquinase da distrofia miotônica (DMPK; 19q13.3).

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

A determinação do tamanho da repetição CTG por amplificação da reação em cadeia da polimerase da região repetida ou por *Southern blot*. Menos de 37 repetições é considerado normal; 36 a 49 repetições são pré-mutações; e 50 ou mais repetições são consistentes com distrofia miotônica do tipo 1. Um resultado negativo não descarta esse diagnóstico e também deve ser aventado o diagnóstico de distrofia miotônica do tipo 2 associado a uma expansão de uma repetição CCTG no íntron 1 da proteína *zinc finger* 9 (ZNF9).

Leitura sugerida

Groh WJ *et al*. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *New Eng J Med*. 2008; 358:2688–2697.

Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG *et al*. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol*. 2004; 61:1943–1947.

Musova Z *et al*. Highly unstable sequence interruptions of the CTG repeat in the myotonic dystrophy gene. *Am J Med Genet*. 2009; 149A:1365–1374.

ATAXIA DE FRIEDREICH

MIM #229300

❑ Definição

A ataxia de Friedreich do tipo 1 resulta de mutações no gene da frataxina (FXN; 9q21.11). A mutação mais comum

é uma expansão da repetição de trinucleotídios GAA no íntron 1 do gene FXN, sendo encontrada em mais de 95% dos pacientes com ataxia de Friedreich do tipo 1. Nos indivíduos normais existe 5 a 30 expansões da repetição de trinucleotídios GAA, enquanto os indivíduos com ataxia de Friedreich do tipo 1 têm 70 ou mais repetições de trinucleotídios GAA.

❑ Quando suspeitar?

A ataxia de Friedreich é um distúrbio autossômico que se manifesta na primeira ou na segunda década de vida. Caracteriza-se por ataxia progressiva da marcha e dos membros e fraqueza da musculatura dos membros. As manifestações clínicas incluem arreflexia dos membros inferiores, respostas plantares extensoras, disartria e diminuição da propriocepção e da percepção vibratória.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Reação em cadeia da polimerase, análise de fragmento e *Southern blot* para detecção de repetição de trinucleotídios GAA
- Sequenciamento de toda a região codificadora; análise direcionada de mutação; análise de deleção/duplicação.

Leitura sugerida

Lodi R *et al*. Deficit of in vivo mitochondrial ATP production in patients with Friedreich ataxia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96:11492–11495.

Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol*. 2008; 65:1296–1303.

ATROFIA MUSCULAR (AMIOTROFIA) ESPINAL

❑ Definição e classificação

A atrofia muscular (amiotrofia) espinal consiste em um grupo de doenças neuromusculares, de herança autossômica recessiva, dos nervos motores. Os pacientes apresentam atrofia e fraqueza musculares. Os quatro tipos de atrofia muscular (amiotrofia) espinal dos tipos I a IV, classificados de acordo com a idade de aparecimento dos sinais/sintomas, com a atividade muscular atingida e com a sobrevida, são causados por mutações no gene SMN1 (gene de sobrevida do neurônio motor 1):

- Atrofia muscular (amiotrofia) espinal tipo I, **MIM #253300**, atrofia muscular (amiotrofia) espinal aguda infantil grave ou doença de Werdnig-Hoffman
- Atrofia muscular (amiotrofia) espinal tipo II, **MIM #253550** ou crônica infantil
- Atrofia muscular (amiotrofia) espinal tipo III, **MIM #253400**, atrofia muscular (amiotrofia) espinal juvenil ou doença de Wohlfart-Kugelberg-Welander
- Atrofia muscular (amiotrofia) espinal tipo IV, **MIM #271150** ou atrofia muscular (amiotrofia) espinal de aparecimento na vida adulta.

O número de cópias do gene SMN2 (proteína para sobrevida do neurônio motor 2) (homóloga a SMN1, mas funcionalmente comprometida) comprovadamente modifica o fenótipo da atrofia muscular espinal por causa da baixa expressão de cada cópia do gene SMN2. A atrofia muscular espinal é a segunda doença autossômica recessiva mais comumente letal em caucasianos. Podem ocorrer mutações no gene SMN1 em decorrência de deleção do éxon 7 de SMN1, outras deleções grandes ou mutações pontuais.

❑ Critérios diagnósticos

- Diagnóstico clínico: aspecto físico da criança, dificuldades motoras, fraqueza muscular por ocasião do nascimento, retardo das metas desenvolvimentais, tais como incapacidade de manter a cabeça erguida, de rolar, de sentar sozinha e de ficar de pé ou caminhar mais tarde do que seria esperado
- Diagnóstico por teste genético molecular: os dois genes associados à atrofia muscular (amiotrofia) espinal são SMN1 e SMN2. Aproximadamente 95 a 98% dos indivíduos com atrofia muscular (amiotrofia) espinal

são homozigotos para uma deleção ou truncagem do gene SMN1 e cerca de 2 a 5% são heterozigotos compostos para uma deleção ou truncagem do gene SMN1 e uma mutação intragênica em SMN1.

❑ **Exames relevantes**

- Métodos utilizados nos testes diagnósticos moleculares:
  - Análise direcionada de mutação: para detectar deleção do éxon 7 de SMN1
  - Sequenciamento de todos os éxons de SMN1 e bordas de íntron/éxon para identificar mutações intragênicas de SMN1
  - Análise gênica: ensaio de dose baseada na reação em cadeia da polimerase, que consegue determinar o número de cópias de SMN1 e SMN2
- Pesquisa de portador de atrofia muscular espinal – análise do número de cópias de SMN1 por meio da determinação do número de cópias de SMN1 contendo éxon 7. Todavia, as mutações intragênicas não são detectadas por esse exame. Além disso, os testes moleculares não indicam se as duas cópias do gene SMN1 normal estão localizadas em um cromossomo, tornando o indivíduo um portador sem gene SMN1 no outro cromossomo (aproximadamente 4% da população). Além disso, 2% dos indivíduos com atrofia muscular espinal apresentam mutação *de novo*, significando que apenas um genitor é um portador
- Por causa dessas dificuldades na interpretação da pesquisa de portador de atrofia muscular espinal, esse exame deve ser realizado no contexto de aconselhamento genético formal.

❑ **Outras considerações**

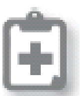
Para ajudar na diferenciação entre atrofia muscular espinal e outros distúrbios dos nervos ou dos músculos com manifestações semelhantes, os seguintes exames podem ser solicitados:

- Eletromiografia (EMG), um exame que mede a atividade elétrica dos músculos
- Biopsia muscular, à procura das alterações ultraestruturais específicas
- Creatinofosfoquinase (CPK), níveis elevados indicam doença muscular.
  Outras formas raras de atrofia muscular espinal com causas genéticas diferentes:
- Angústia respiratória por atrofia muscular espinal, herdada em um padrão autossômico recessivo, causada por mutações no gene IGHMBP2
- Atrofia muscular espinal do tipo V/neuropatia motora hereditária distal, distúrbio autossômico dominante causado por mutações nos genes BSCL2 e GARS
- A doença de Kennedy, uma doença autossômica recessiva ligada ao X conhecida como neuropatia bulbospinal recessiva ligada ao X ou atrofia espinal e bulbar ligada ao X, está associada a aumento do número de repetições de trinucleotídios CAG que codificam um segmento poliglutamina no receptor de androgênio.

Leitura sugerida

http://www.fsma.org/FSMACommunity/UnderstandingSMA/

Prior TW, Russman BS. Spinal muscular atrophy. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD *et al*., eds. *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2000:1993–2013 [Updated 2011 Jan 27]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/



SISTEMA RESPIRATÓRIO

DEFICIÊNCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

MIM #614390

❑ **Definição**

Deficiência de alfa-1 antitripsina, um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene do inibidor da protease 1, SERPINA 1. Mutações no gene SERPINA 1 podem resultar em deficiência de alfa-1 antitripsina ou em uma forma anormal da proteína que não consegue controlar a elastase neutrofílica. Sem alfa-1 antitripsina funcional suficiente, a elastase neutrofílica destrói alvéolos pulmonares e provoca doença pulmonar. A alfa-1 antitripsina anormal pode se acumular no fígado e lesioná-lo. Uma das manifestações da deficiência de alfa-1 antitripsina é hepatopatia na infância e cirrose e/ou carcinoma hepatocelular na vida adulta. A deficiência de alfa-1 antitripsina é uma causa frequentemente negligenciada de pneumopatias.

Leitura sugerida

http://alpha-1foundation.org/what-is-alpha-1

FIBROSE CÍSTICA E DISTÚRBIOS CORRELATOS

MIM #219700

❑ **Definição**

A fibrose cística é um distúrbio autossômico recessivo com transporte iônico anormal causado por mutações no gene CFTR (regulador da condutância da fibrose cística) localizado no cromossomo 7. Com frequência há acometimento dos pulmões e do sistema digestório dos pacientes. A fibrose cística é a doença genética mais comum na população caucasiana nos EUA. A doença ocorre em 1 em 2.500 a 3.500 recém-nascidos caucasianos. A fibrose cística é menos comum em outros grupos étnicos, acometendo cerca de 1 em cada 17.000 afro-americano e 1 em cada 31.000 sino-americanos. A fibrose cística afeta os epitélios do sistema respiratório, no pâncreas exócrino, nos intestinos, no sistema genital masculino, no sistema hepatobiliar e nas glândulas sudoríparas exócrinas, resultando em doença multissistêmica complexa. Os sinais/sintomas respiratórios incluem fadiga, tosse, sibilos, pneumonia recorrente ou infecções nos seios paranasais, escarro excessivo e dispneia. As mutações no gene CFTR também podem provocar ausência congênita dos ductos deferentes

❑ **Critérios diagnósticos da fibrose cística**

- Existência de duas mutações causadoras de doenças no gene CFTR
- Os valores de cloreto no suor (> 60 mEq/ℓ) realizam, com acurácia, o diagnóstico em aproximadamente 90% dos casos
- Valores da diferença de potencial nasal transepitelial característicos de fibrose cística
- No rastreamento em recém-nascidos, os ensaios imunorreativos de tripsinogênio são realizados em sangue coletado por punção do calcâneo ("teste do pezinho"). Resultados anormais são confirmados por teste do suor e/ou teste genético molecular do gene CFTR.

❑ **Critérios diagnósticos de ausência congênita dos ductos deferentes**

- Azospermia
- Pequeno volume de sêmen ejaculado
- Inexistência dos ductos deferentes no exame clínico ou na ultrassonografia
- E pelo menos uma mutação causadora de doença do gene CFTR.

❑ **Exames relevantes**

- A iontoforese quantitativa com pilocarpina para determinação da concentração de cloreto no suor ainda é o exame primário para confirmação do diagnóstico de fibrose cística.
- Testes moleculares – o gene CFTR é o único que sabidamente está associado a fibrose cística e distúrbios correlatos e ausência congênita dos ductos deferentes.
  - ▼ A investigação diagnóstica de indivíduos sintomáticos deve ser realizada se for necessária para estudos familiares, para confirmação do diagnóstico quando os resultados dos outros exames não

estão disponíveis ou não são informativos e para fins epidemiológicos. Alguns pacientes com fibrose cística apresentam mutação não identificada quando avaliados por um painel de mutações e podem precisar de sequenciamento de todo o gene e/ou de pesquisa de deleção/duplicação

  - ▼ A pesquisa de portador em parentes de risco e em seus parceiros reprodutivos é recomendada. Também é oferecida a pesquisa de portador em gestantes ou em mulheres que planejam engravidar
  - ▼ A pesquisa pré-natal é recomendada para gestações de risco para fibrose cística quando as mutações parentais são conhecidas e para gestações nas quais foi identificado intestino fetal ecogênico
  - ▼ Diagnóstico genético pré-implantação para gestações de risco aumentado para fibrose cística é possível quando as mutações parentais são conhecidas

- ■ É preconizada a determinação da diferença de potencial nasal transepitelial para confirmar o diagnóstico de fibrose cística em indivíduos sintomáticos com resultados limítrofes ou não conclusivos nos testes do suor quando foi detectada apenas uma (ou nenhuma) mutação CFTR causadora de doença.

❑ Outras considerações

Os indivíduos com resultados negativos na pesquisa de portadores (painel de mutações CFTR) têm seu risco de serem portadores reduzido (mas não eliminado). O risco de ser portador antes do exame e o risco residual após a pesquisa de portador são calculados pelos laboratórios com base na história familiar do paciente, na taxa de detecção de mutação do painel de rastreamento e na frequência de portador, que depende da etnia do paciente. Foi constatada uma prevalência aumentada de mutações CFTR em indivíduos com pancreatite idiopática, bronquiectasia, aspergilose broncopulmonar alérgica e rinossinusite crônica. Atualmente não se conhece a utilidade do exame do DNA para essas condições.

Leitura sugerida

Moskowitz SM, Chmiel JF, Sternen DL *et al*. CFTR-related disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD *et al*., eds. *GeneReviews™ [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2001:1993–2013 [Updated 2008 Feb 19]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/



DISTÚRBIOS DA AUDIÇÃO E DA VISÃO

SURDEZ, AUTOSSÔMICA RECESSIVA 1

OMIM #220290

❑ Definição

A surdez e a perda auditiva não sindrômicas se caracterizam por herança autossômica de comprometimento auditivo sensorineural leve a significativo, congênito e não progressivo que não se acompanha de outras anormalidades clínicas. A surdez autossômica recessiva 1A é causada por mutações no gene GJB2 (13q11-q12) que codifica a proteína beta-2 conexina-26 (CX26) da junção comunicante ou por mutações heterozigóticas compostas no gene GJB2 e no gene GJB6 alélico da proteína beta-6 que codifica a conexina 30. A surdez e a perda auditiva não sindrômicas resultantes de mutações homozigótica apenas no gene GJB6 são raras.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- ■ Sequenciamento das regiões codificadoras de *GJB2* e *GJB6* detecta mais de 99% das mutações autossômicas recessivas causadoras de surdez nesses genes. A investigação deve incluir a detecção da mutação no local de corte no éxon 1 de *GJB2* e de grandes deleções em *GJB6* por meio de ensaios como reação em cadeia da polimerase ou sonda de amplificação dependente de ligação múltipla (MLPA)
- ■ Sequenciamento do mtDNA.

Leitura sugerida

Petersen MB, Willems PJ. Non-syndromic, autosomal-recessive deafness. *Clin Genet*. 2006; 69:371–392.
Schimmenti LA *et al*. Infant hearing loss and connexin testing in a diverse population. *Genet Med*. 2008; 10:517–524.

ATROFIA ÓPTICA DE LEBER (NEUROPATIA ÓPTICA HEREDITÁRIA DE LEBER; NOHL)

MIM #535000

❑ Definição

A atrofia óptica de Leber é causada por mutações em múltiplos genes nos polipeptídios complexos I, III e IV codificados pelo genoma mitocondrial (mtDNA). Isso sugere que a atrofia óptica de Leber resulta de um defeito na cadeia respiratória. A vulnerabilidade das células ganglionares retinianas à disfunção mitocondrial resulta em perda indolor da visão central (escotoma), de instalação aguda ou subaguda na meia-idade. Dependendo da mutação, a acuidade visual final pode variar de 20/50 a ausência de percepção da luz. A transmissão materna se dá por mutações no mtDNA, contudo, a penetrância incompleta e a tendenciosidade (viés) masculina ainda geram confusão. Três mutações primárias nos pares de bases 11.778, 3.460 e 14.484 são encontradas em pelo menos 90% das famílias. Todavia, uma porcentagem significativa dos indivíduos com uma dessas mutações não desenvolve a atrofia óptica de Leber. Mais de 50% dos homens e mais de 85% das mulheres com uma mutação nunca apresentam perda visual em decorrência da atrofia óptica de Leber.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Sequenciamento completo e direcionado do genoma mitocondrial.

Leitura sugerida

Kirkman MA *et al*. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2009; 132:2317–2326.
Yu-Wai-Man P *et al*. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet*. 2009; 46:145–158. Note: Erratum: *J Med Genet.* 2011;48:284 only.

SURDEZ NEUROSSENSORIAL NÃO SINDRÔMICA, MITOCONDRIAL

MIM #500008

❑ Definição

A surdez neurossensorial não sindrômica mitocondrial apresenta uma ampla gama de penetrância que se manifesta por substancial variabilidade de gravidade, idade de manifestação inicial e anormalidades audiométricas do comprometimento auditivo. A surdez neurossensorial não sindrômica de herança mitocondrial pode resultar de mutações em um de vários genes mitocondriais (mtDNA), frequentemente envolvendo os genes de 12S rRNA e tRNA. As mutações do mtDNA representam apenas 2% dos casos de surdez neurossensorial não sindrômica mitocondrial e sua herança é materna dominante.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Sequenciamento de todo o genoma mitocondrial.

Leitura sugerida

Chaig MR *et al*. A mutation in mitochondrial 12S rRNA, A827G, in Argentinean family with hearing loss after aminoglycoside treatment. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 368:631–636.

SÍNDROME DE USHER DO TIPO 1A

MIM #276900

❑ Definição

A síndrome de Usher é o tipo mais comum de perda auditiva sindrômica, de herança autossômica recessiva, e a causa genética mais comum de surdez combinada com cegueira. A surdez, de progressão variável, é acompanhada por início em idade variável e evolução para cegueira noturna e perda da visão periférica em decorrência de degeneração progressiva da retina (retinite ou retinose pigmentar).

❑ Quando suspeitar?

A síndrome de Usher do tipo I, a forma mais grave, é caracterizada por perda auditiva congênita grave (do tipo sensorineural), disfunção vestibular e aparecimento de retinite pigmentar até os 10 anos de idade. O tipo I é subdividido em cinco tipos, com as variantes patogênicas nos genes *MYO7A* (a mais comum), *USH1C, CDH23, PCDH15 e USH1 G (SANS)* causam os tipos 1B, 1C, 1D, 1F e 1G, respectivamente. Outras apresentações da síndrome de Usher resultam de mutações nos genes *USH2A, GPR98, DFNB31* e *CLRN1*.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Sequenciamento de nova geração das regiões codificadoras e dos locais de corte para detecção de mutações em genes associados à síndrome de Usher
- Análise direcionada de mutação por microarranjo de genes associados à síndrome de Usher
- Sequenciamento genético direcionado, pesquisa de deleção/duplicação e testes baseados na etnia do paciente.

Leitura sugerida

Reiners J *et al*. Molecular basis of human Usher syndrome: deciphering the meshes of the Usher protein network provides insights into the pathomechanisms of the Usher disease. *Exp Eye Res*. 2006; 83(1):97–119.



DISPLASIA ESQUELÉTICA

ACONDROPLASIA

MIM #100800

❑ Definição

A acondroplasia é a forma mais frequente de nanismo com membros curtos e suas manifestações clínicas incluem baixa estatura, encurtamento dos membros, bossa frontal, lordose lombar, joelho varo e mão em tridente. A acondroplasia é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações no gene do receptor do fator de crescimento 3 de fibroblastos (FGFR; 4 p16.3), com a maioria dos casos resultante de mutações *de novo*.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

O sequenciamento direcionado de mutações de *FGFR3* a procura dos éxons 10, 13 e 15 detecta a maioria das mutações de acondroplasia, assim como muitas mutações associadas a hipocondroplasia. Também é realizado sequenciamento de toda a região codificadora.

Leitura sugerida

Shiang R *et al*. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell*. 1994; 78:335–342.

SÍNDROME DE ELLIS-VAN CREVELD (MIM #225500) E DISOSTOSE ACROFACIAL DE WEYERS (MIM #193530)

MIM #193530 e MIM #193530

❑ Definição

A síndrome de Ellis-van Creveld (EVC) é uma displasia esquelética, de herança autossômica recessiva, que se caracteriza por membros curtos, costelas encurtadas, polidactilia pós-axial e unhas e dentes displásicos. Defeitos cardíacos congênitos, mais frequentemente defeito na septação atrial primária resultando em átrio comum, ocorrem em 60% dos indivíduos acometidos por essa síndrome. A disostose acrofacial de Weyers (síndrome de Curry-Hall) é uma síndrome de herança autossômica dominante que se caracteriza por polidactilia pós-axial associada a anomalias mandibulares, da dentição e do vestíbulo oral. Tanto a síndrome de Ellis-van Creveld como a disostose acrofacial de Weyers são causadas por mutações nos genes EVC1 e/ou EVC2.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

O sequenciamento dos genes EVC1 e EVC2 identifica mutações nos indivíduos com a síndrome de Ellis-van Creveld e a disostose acrofacial de Weyers em aproximadamente 70% dos casos.

Leitura sugerida

Galdzicka M, England JA., Ginns EI. EVC and EVC2 and Ellis-van Creveld Syndrome, Second Edition of CJ Epstein, RP Erickson, A Wynshaw-Boris (eds.) Inborn Errors of Development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis, Oxford University Press, New York (2008).

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

MIM #166200

❑ Definição

A osteogênese imperfeita do tipo I é um distúrbio generalizado do tecido conjuntivo que se caracteriza por fragilidade óssea e córneas azuladas. Mutações no gene do colágeno, tipo I, alfa-1 (COL1A1; 17q21.33) ou no gene do colágeno, tipo I, alfa-2 (COL1A2; 7q21.3) resultam na osteogênese imperfeita. Todavia, o fato de não encontrar uma mutação não descarta a possibilidade de osteogênese imperfeita.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Análise proteica que revela redução do colágeno normal do tipo I.

Leitura sugerida

Kuivaniemi H *et al*. Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, and XI), fibril-associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels. *Hum Mutat*. 1997; 9:300–315.



DISTÚRBIOS DO TECIDO CONJUNTIVO

SÍNDROME DE MARFAN

MIM #154700

❑ Definição

A transmissão da síndrome de Marfan é autossômica dominante. Esse distúrbio do tecido conjuntivo fibroso tem manifestações clínicas acentuadas relacionadas com os tecidos esquelético, ocular e cardiovascular. Os indivíduos acometidos apresentam aumento da estatura, membros e dedos desproporcionalmente longos, deformidade torácica anterior, frouxidão articular, escoliose e lordose torácica, palato estreito e arqueado, ectopia do cristalino e patologia aórtica/patologia da raiz da aorta.

A síndrome de Marfan resulta de mutações heterozigóticas no gene da fibrilina-1 (FBN1) localizado em 15q21.1.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

Sequenciamento de toda a região codificadora e análise de deleção/duplicação.

Leitura sugerida

Attias D *et al*. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation*. 2009; 120:2541–2549.

Pyeritz RE, McKusick VA. Basic defects in the Marfan syndrome. (Editorial). *New Eng J Med*. 1981; 305:1011–1012.

Tiecke F *et al*. Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: twelve mutations and genotype-phenotype correlations in FBN1 exons 24–40. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:13–21.



DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS ONCOLÓGICOS

CÂNCERES DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS BRCA1 E BRCA2

MIM #604370 (BRCA1) e MIM #612555 (BRCA2)

❑ Definição

Os cânceres de mama e/ou ovário familiares são distúrbios autossômicos dominantes multifatoriais e são causados por mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, que são genes supressores de tumor. As proteínas produzidas por esses dois genes participam no reparo do DNA lesado, evitando que as células cresçam e se dividam muito rapidamente e de modo descontrolado. O risco de câncer de mama ao longo da vida em portadoras de mutação em BRCA1 é de 80 a 90% e o de câncer de ovário é de 40 a 50%. O risco de câncer de mama ao longo da vida em portadoras de mutação em BRCA2 é de 60 a 85% e o de câncer de ovário é de 10 a 20%. O risco de câncer de mama ao longo da vida em homens portadores de mutação em BRCA é de 6%. As mutações nesses genes são raras na população geral e estima-se que não representam mais de 5 a 10% dos casos de câncer de mama e ovário.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Existem testes genéticos para pesquisar mutações em BRCA1 ou BRCA2, dois genes que predispõem aos cânceres de mama e ovário, para as mulheres com história familiar relevante. Em primeiro lugar recomenda-se o exame do familiar com câncer de mama ou ovário. Se for encontrada uma mutação em BRCA1 ou BRCA2, outras pessoas da família podem ser examinadas à procura da mutação específica em BRCA. Se não for encontrada mutação, o câncer provavelmente não é consequente a uma mutação hereditária no gene BRCA1 ou BRCA2 e não é necessário examinar outras pessoas da família à procura de mutações nesses genes
- Nenhuma técnica disponível atualmente consegue garantir a identificação de todas as mutações que predispõem ao câncer em BRCA1 ou BRCA2
- Podem ser identificadas mutações de importância clínica indeterminada
- Mutações nos genes p53 e PTEN/MMAC1 aumentam o risco de câncer de mama
- Exames realizados na prática clínica
  - Análise direcionada de mutações – pode ser realizada quando existe mutação familiar conhecida e em estudos étnicos específicos, que incluem mutações que sabidamente são encontradas em frequências maiores em indivíduos de determinadas etnias. Em pessoas de ascendência judia asquenaze são observadas três mutações de fundador na linhagem germinativa: c.68_69delAG (BRCA1), c.5266dupC (BRCA1) e c.5946delT (BRCA2). Um em 40 judeus asquenaze apresentam uma dessas três mutações de fundador.
  - Sequenciamento – consegue detectar tanto mutações comuns como mutações específicas para famílias

de BRCA1 e BRCA2.

- ▼ Análise de deleção/duplicação ou de rearranjos – recomendada quando o sequenciamento não identificou uma mutação.
- ▼ Sequenciamento e análise de deleção podem ser necessárias para detectar alelos complexos BRCA1 ou BRCA2.
- ▼ Sequenciamento de nova geração para pesquisa de síndrome de câncer de ovário e de mama hereditário está sendo desenvolvido para fins de diagnóstico rotineiro. Isso deve melhorar a investigação genética de BRCA1 e BRCA2 devido a enorme capacidade de sequenciamento e a custo-efetividade.

❑ Outras considerações

Existem algumas opções para reduzir o risco de câncer de mama em mulheres consideradas de alto risco:

- ■ Ingestão de um fármaco para reduzir o risco (tamoxifeno ou raloxifeno)
- ■ Realização de mastectomia profilática
- ■ Realização de ooforectomia profilática.

Leitura sugerida

National Cancer Institute Fact Sheet. Available from: http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA

Susan G. 2013. Komen® at http://ww5.komen.org/understandingbreastcancerguide.html



SÍNDROMES DE DUPLICAÇÃO/DELEÇÃO

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Os homens com o cariótipo 47,XXY apresentam um fenótipo razoavelmente bem definido conhecido como síndrome de Klinefelter. Eles são altos, magros e têm membros inferiores longos. O aspecto físico é razoavelmente normal até a puberdade quando se manifesta o característico biotipo eunucoide. As características sexuais secundárias são subdesenvolvidas e os testículos são pequenos com azospermia e subsequente infertilidade. Os indivíduos com essa síndrome também podem apresentar ginecomastia. O quociente de inteligência (QI) é mais baixo nesses pacientes e dois terços deles têm transtornos de aprendizado, sobretudo dislexia.

TRISSOMIA DO 13 (SÍNDROME DE PATAU)

❑ Definição

A trissomia do 13 é a terceira trissomia autossômica viável mais frequente. Seu fenótipo é clinicamente grave com retardo mental significativo e malformações do SNC, frequentemente incluindo holoprosencefalia e arrinencefalia. A maioria dos fetos com trissomia do 13 aborta espontaneamente e cerca de 50% dos nascidos vivos com a trissomia do 13 morre no primeiro mês de vida. De modo geral, a trissomia do 13 é causada por não disjunção meiótica que resulta em um cariótipo 47,XX (ou XY), +13 com risco mínimo de recorrência. O risco, como ocorre em outras trissomias, aumenta com o avançar da idade materna. Outras causas incluem a existência de uma translocação robertsoniana em combinação com duas cópias livres do cromossomo 13. Nesses casos, um dos genitores é, com frequência, um portador equilibrado da translocação robertsoniana. O risco de recorrência é baixo, embora significativo, e depende da translocação robertsoniana específica e do sexo do genitor portador dela. O diagnóstico pré-natal (análise cromossomial) deve ser oferecido a todos os portadores de translocação robertsoniana.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- ■ Rastreamento pré-natal: o exame do soro materno para detecção da trissomia do 13 não é aplicável.

Todavia, as anormalidades fetais são significativas e, quase sempre, são detectadas na ultrassonografia realizada no segundo trimestre da gravidez
- Análise cromossomial: confirma o diagnóstico de trissomia do 13 e pode ser realizada em amostras de vilosidades coriônicas, líquido amniótico e sangue periférico
- FISH: FISH de interfase pode ser realizada para enumeração rápida em amostras de vilosidades coriônicas, líquido amniótico e sangue periférico
- Existem exames pré-natais não invasivos.

TRISSOMIA DO 18 (SÍNDROME DE EDWARDS)

❑ Definição

A trissomia do 18 é a segunda trissomia autossômica mais comum. De modo geral, é esporádica e provocada por não disjunção meiótica. O risco de recorrência é mínimo. O risco de trissomia do 18 aumenta com o avançar da idade materna. Essa condição tem um fenótipo grave com retardo mental e do desenvolvimento. A maioria dos fetos com trissomia do 18 é abortada espontaneamente e cerca de 90% dos nascidos vivos morrem no primeiro ano de vida.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Exame do soro materno: o risco de trissomia do 18 pode ser calculado a partir de exames realizados no primeiro ou no segundo trimestres da gravidez. Visto que a trissomia do 18 é rara, as taxas de detecção não são tão precisas como na trissomia do 21. Todavia, a taxa de falso-positivos é de 0,4%, com relatos de taxas de detecção de 60 a 80%.
- FISH: FISH de interfase pode ser realizada para enumeração rápida em amostras de vilosidades coriônicas, líquido amniótico e sangue periférico.
- Existem exames pré-natais não invasivos.

TRISSOMIA DO 21 (SÍNDROME DE DOWN)

❑ Definição

A trissomia do 21 é a trissomia autossômica viável mais comum. Os indivíduos com a síndrome de Down apresentam retardo mental moderado, dismorfia característica, aumento do risco de leucemia e doença de Alzheimer precoce. Anomalias cardíacas são comuns. O risco de trissomia do 21 aumenta com o aumento da idade materna.

❑ Etiologia

- Entre as causas habituais estão não disjunção meiótica, resultando em um cariótipo 47,XX (ou XY), +21. Nesses casos, o risco de recorrência é pequeno, aproximadamente 1% superior ao risco relacionado com a idade para mulheres com menos de 35 anos de idade, sem aumento significativo do risco relacionado com a idade para mulheres com mais de 35 anos de idade.
- Outras causas incluem a existência de uma translocação robertsoniana em combinação com duas cópias livres do cromossomo 21. Com frequência nesses casos um genitor é um portador equilibrado da translocação robertsoniana. O risco de recorrência da trissomia do 21 depende da translocação robertsoniana específica e do sexo do genitor portador. O diagnóstico pré-natal (análise cromossomial) deve ser oferecido a todos os portadores de translocação robertsoniana.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Rastreamento pré-natal: o risco de trissomia do 21 é calculado com modalidades de rastreamento do primeiro ou do segundo trimestres (integrado/sequencial), que incluem analitos séricos maternos e ultrassonografia do feto. As taxas de detecção variam de acordo com a modalidade de exame e com a taxa

de falso-positivos. Os exames realizados no segundo trimestre conseguem detectar 80% das gestações afetadas com uma taxa de 5% de falso-positividade. O rastreamento integrado consegue detectar 90% com uma taxa de 5% de falso-positividade.

- Análise cromossomial: confirma o diagnóstico de trissomia do 21 e pode ser realizada em amostras de vilosidades coriônicas, líquido amniótico e sangue periférico.
- FISH: FISH de interfase pode ser realizado para enumeração rápida em amostras de vilosidades coriônicas, líquido amniótico e sangue periférico.
- Existem exames pré-natais não invasivos.

SÍNDROME DE TURNER (CARIÓTIPO 45,X E SUAS VARIANTES)

❑ Definição

A síndrome de Turner é conhecida como 45,X, embora aproximadamente 50% dos indivíduos com a síndrome de Turner têm uma variação desse cariótipo. Cerca de 15% dos pacientes têm um cromossomo X normal e um cromossomo X estruturalmente aberrante. Aproximadamente 25 a 30% dos pacientes são mosaicos com uma linhagem celular 45,X e uma segunda linhagem celular que pode conter, entre outras possibilidades, dois cromossomas X normais (ou seja, 45,X/46,XX), um cromossomo X normal e um cromossomo X anormal (ou seja, 45,X/46,X,i (Xq)) ou um cromossomo X e um cromossomo Y (ou seja, 45,X/46,XY).

❑ Quando suspeitar?

Várias anormalidades fenotípicas são patognomônicas da síndrome de Turner. Os achados mais característicos são baixa estatura (menos de 150 cm) e disgenesia gonadal (geralmente gônadas em faixa). Higroma cístico fetal é um achado comum, resultante de linfedema e resultando em pescoço alado pós-natal. Outras anomalias associadas incluem baixa linha de implantação posterior do cabelo, tórax em escudo com mamilos bem espaçados, cúbito valgo, anomalias cardíacas (com frequência coarctação da aorta) e anomalias renais.

❑ Exames relevantes e valor diagnóstico

- A obtenção do cariótipo de pacientes com a síndrome de Turner é muito importante clinicamente. Embora muitas manifestações da síndrome de Turner pareçam ter distribuição aleatória em relação a diferentes deleções no cromossomo X, algumas correlações com o fenótipo podem ser feitas. A maioria dos indivíduos com pontos de quebra distais a Xq25 têm poucas anormalidades com exceção de ocasional amenorreia secundária ou menopausa prematura. Baixa estatura está quase sempre associada a deleções da parte distal do braço curto; é menos comum em deleções do braço longo.
- A determinação da existência de material cromossomial Y tem importância clínica crítica porque sua existência implica risco aumentado de gonadoblastoma em indivíduos com reversão sexual. Estudos moleculares para detecção do DNA do cromossomo Y devem ser realizados. Além disso, em raras ocasiões verifica-se que pacientes com características da síndrome de Turner têm um cariótipo 46,XY sem uma parte do cromossomo Y. Esses indivíduos também correm risco aumentado de gonadoblastoma.

Leitura sugerida

Levilliers J *et al*. Exchange of terminal portions of X- and Y-short arms in human XY females. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86:2296–3000.

Therman E, Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. *Hum Genet*. 1990; 85:175–183.



GLOSSÁRIO DA TERMINOLOGIA DOS MÉTODOS MOLECULARES

Amplificação mediada por transcrição (TMA): método de amplificação isotérmica do ácido nucleico desejado que emprega transcrição de RNA (com RNA polimerase) e síntese de DNA (com transcriptase reversa) para produzir um amplicon de RNA a partir de um ácido nucleico-alvo. A amplificação mediada por transcrição pode ser

utilizada para amplificar tanto o RNA como o DNA e produzir 100 a 1.000 cópias por ciclo, ao contrário da reação em cadeia da polimerase e da reação em cadeia da ligase que produzem apenas duas cópias por ciclo.

Análise cromossômica: visão geral do genoma por meio de inspeção visual microscópica de cromossomas mitóticos com bandas. É necessário que as células estejam na metáfase, portanto, as células têm de ser *cultivadas* e quimicamente "paradas" na metáfase para a obtenção de cromossomas que possam ser visualizados. É obrigatório que as aberrações tenham pelo menos 5 a 10 Mb para serem detectadas.

Análise de haplótipos: determinação da magnitude da associação a um traço de um conjunto de *loci* estreitamente ligados, como um grupo de genes que ocupam uma posição específica em um cromossomo que tendem a ser herdados juntos.

Análise de ligação: pesquisa de polimorfismos de sequência de DNA (variantes normais) localizadas em um gene de interesse ou em sua proximidade com o objetivo de detectar herança de uma mutação que provoca doença.

Análise de polimorfismos do comprimento de fragmentos de restrição (RFLP): procedimento no qual a amostra de DNA é digerida em fragmentos cada vez menores por enzimas de restrição e os fragmentos resultantes são separados de acordo com seus comprimentos. A RFLP é utilizada para determinação de mutações e teste de paternidade.

Análise do tamanho de fragmentos com base em fluorescência: método de detecção de mutações/variantes que provocam alteração no tamanho de um fragmento de DNA, como expansão ou contração de repetições tandem. O tamanho dos fragmentos marcados com fluorescência, amplificados por reação em cadeia da polimerase, é determinado por meio de eletroforese capilar e, depois, interpretado por um *software* de análise. Corantes fluorescentes multicoloridos podem ser detectados em uma amostra. Uma das cores é usada para um tamanho padrão que é acrescido a cada faixa. O *software* de análise utiliza o padrão de tamanho para criar uma curva padrão para cada faixa e, depois, determina o comprimento de cada fragmento marcado com corante por meio de comparação com a curva padrão da faixa específica.

Cariótipo: pareamento ordenado de cromossomas que ajuda na detecção de anormalidades.

Cromatografia líquida desnaturante de alta performance (DHPLC): método cromatográfico de grande escala usado para identificação de variação de sequência. Possibilita a detecção rápida de mutações por formação heteroduplex entre o DNA mutante e o do tipo selvagem. Sequenciamento de éxons é necessário para caracterizar a mutação.

Detecção de DNA ramificado (bDNA): nesse exame uma substância química fosforescente que sabidamente se liga ao RNA é acrescida ao DNA suspeito. Quanto maior for o brilho da amostra testada, maior a quantidade de RNA existente na amostra. Esse exame é empregado na determinação direta da quantidade de RNA em uma amostra (p. ex., carga viral).

Detecção de oligonucleotídio alelo-específico: detecção de uma mutação específica usando um segmento sintético de DNA com aproximadamente 20 pares de bases de comprimento (um oligonucleotídio) que se liga (e, assim, identifica) a sequência complementar de uma amostra de DNA.

Eletroforese em gel com gradiente de temperatura (TGGE): detecta alterações na sequência do DNA com base em diferenças na energia necessária para a separação de fragmentos de DNA com duplo filamento do mesmo comprimento em filamentos únicos de DNA durante eletroforese em um gel de poliacrilamida usando apenas um gradiente térmico (DGGE também emprega gradientes desnaturantes). Um teste confirmatório é necessário para a análise de mutações.

Eletroforese em gel de gradiente desnaturante (DGGE): detecta alterações na sequência de DNA baseadas em diferenças na energia necessária para separação durante eletroforese de fragmentos de DNA de duplo filamento do mesmo tamanho em DNA de filamento único em um gel de poliacrilamida com gradiente de desnaturante (desnaturantes químicos como formamida e ureia) em temperaturas elevadas. Os fragmentos de DNA avançam através do gel de acordo com suas temperaturas de desnaturação, que é dependente da razão entre pares de bases GC e AT que constituem um segmento específico de DNA. Um exame confirmatório é necessário para análise de mutação.

Ensaio de ligação de oligonucleotídios (OLA): método rápido, sensível e específico para detecção de

polimorfismos de nucleotídio único conhecidos é fundamentado na reunião de duas sondas oligonucleotídicas adjacentes (oligonucleotídios de captura e repórter) usando uma ligase enquanto são conectados a um DNA complementar. A detecção de um polimorfismo de nucleotídio único ocorre graças à capacidade da DNA ligase de conectar sondas que são perfeitamente compatíveis com uma sequência-alvo complementar, enquanto uma incompatibilidade 3’ na sonda de captura impede a ligação.

Enzimas de restrição: parte do sistema que as bactérias utilizam para se protegerem contra vírus (corte do DNA em sequências específicas). Muitas enzimas de restrição são utilizadas na digestão do DNA em fragmentos específicos que podem ser empregados para genotipagem.

Exame confirmatório: realizado para ratificar a existência de uma condição clínica específica. Atualmente, os testes moleculares são realizados durante a investigação de pacientes com doenças infecciosas (suspeitas ou já estabelecidas), distúrbios genéticos e outros distúrbios com fatores de risco genéticos conhecidos. Além disso, recentemente os testes farmacogenéticos evoluíram, criando uma abordagem personalizada para a escolha de fármacos e posologia com base nas variantes do indivíduo.

Exames pré-natais não invasivos: o DNA fetal acelular no sangue materno é analisado à procura de trissomia do 21 e outras aneuploidias cromossômicas fetais.

Genoma: sequência completa de DNA, contendo todas as informações genéticas, de um gameta, de um indivíduo, de uma população ou de uma espécie.

Genômica: campo da genética que estuda a função e a estrutura do genoma.

Genotipagem: processo de determinação da constituição genética de um indivíduo, geralmente com métodos como reação em cadeia da polimerase, sequenciamento de DNA, sondas de oligonucleotídios alelo-específicas e hibridização a esferas ou microarranjos de DNA.

Hibridização: empregada na determinação do grau de identidade de sequência, assim como sequências específicas entre ácidos nucleicos pela interação de DNA de filamento único ou RNA em solução ou com um componente imobilizado de modo que complexos denominados híbridos são formados por moléculas com sequências complementares semelhantes.

Hibridização fluorescente in situ *(FISH)*: hibridização molecular de uma sequência clonada e marcada com fluorescência a um cromossomo mitótica ou a um núcleo de interfase. FISH é usada na investigação de uma região específica do genoma para detectar rearranjos ou aberrações cromossomiais com pelo menos 100 kb de tamanho.

Hibridização genômica comparativa baseada em microarranjos (aCGH): técnica fundamentada em microarranjos que detecta anormalidades no número de cópias de DNA (ou seja, segmentos perdidos ou extras de cromossomas) e, assim, consegue descobrir anormalidades menores que a análise cromossomial padrão. Todavia, não detecta rearranjos cromossomiais equilibrados, como translocações. É usada como adjunto ou substituto da análise cromossomial. Não detecta mutações de gene único.

Hibridização reversa (LIPA): produto amplificado e biotinilado de reação em cadeia da polimerase que é hibridizado a oligonucleotídios imobilizados como linhas paralelas em fitas (p. ex., nitrocelulose). O produto não hibridizado de reação em cadeia da polimerase é “lavado” da fita, e um repórter como o conjugado estreptavidina marcado com fosfatase alcalina é ligado ao híbrido biotinilado, seguido por visualização do substrato cromógeno (como BCIP/NBT) do padrão de bandeamento. A banda superior da fita geralmente contém um controle positivo.

Microarranjo (microarray)*:* consiste na hibridização de uma amostra (alvo) de ácido nucleico em um conjunto muito grande de sondas de oligonucleotídios, que estão ligadas a um suporte sólido ou em solução. Isso é feito para determinar a sequência ou para detectar variações em uma sequência ou expressão gênica ou para mapeamento gênico.

Microarranjo de esferas (*bead array*)*:* microarranjo consistindo em esferas impregnadas com concentrações diferentes de corante fluorescente ou marcadas com algum tipo de código de barras. As esferas possibilitam a identificação da ligação de oligonucleotídios específicos à superfície da esfera. A combinação de um oligonucleotídio específico ligado a uma esfera específica é decodificada para determinar a existência ou não de uma determinada sequência-alvo de DNA.

Northern blot: usado no estudo da expressão gênica por meio de detecção de RNA com uma sonda de hibridização complementar à parte ou em toda a amostra de RNA.

Pesquisa de mutação: pesquisa de variantes novas de sequência em um fragmento específico de DNA.

Pesquisa direcionada de mutação: pesquisa de uma ou mais mutações específicas.

Pirossequenciamento: método de sequenciamento de DNA de filamento único por meio de síntese do filamento complementar ao longo dele, um par de bases por vez, e detecção de qual base foi realmente acrescida a cada etapa por meio da detecção da DNA polimerase (uma enzima sintetizadora de DNA) com outra enzima quimioluminescente.

Polimorfismo conformacional de filamento único (SSCP): detecta alterações da sequência do DNA com base em diferenças na mobilidade eletroforética sob condições não desnaturantes e temperatura constante. O método pode ser empregado para rastreamento de mutação, contudo, exige confirmação da mutação por outro método, como o sequenciamento.

Polimorfismo de nucleotídio único (SNP): alteração na qual um nucleotídio no DNA genômico difere do nucleotídio habitual nessa posição. Alguns polimorfismos de nucleotídio único são responsáveis por doença, enquanto outros são variações sem importância funcional.

Proteoma: todas as proteínas expressadas pelo genoma em um determinado tecido ou célula em um determinado momento sob condições específicas.

Proteômica: campo da bioquímica/genética que engloba a análise abrangente e a catalogação da estrutura e da função do proteoma.

Química invasora: composta por duas reações isotérmicas simultâneas, uma reação primária que detecta mutação e uma reação secundária que amplifica o sinal. O sinal fluorescente é gerado pela clivagem de uma sonda de oligonucleotídio sintético marcada por transferência de energia de ressonância por fluorescência (FRET).

Reação em cadeia de ligase: tecnologia de amplificação de DNA baseada na ligação de dois pares de oligonucleotídios sintéticos que se hibridizam em posições adjacentes aos filamentos complementares de um DNA-alvo.

Reação em cadeia de polimerase: técnica molecular na qual uma curta sequência de DNA (ou RNA após transcrição reversa) é amplificada por dois *primers* (iniciadores) oligonucleotídios laterais usados em ciclos repetidos de extensão do *primer* e síntese de DNA com DNA polimerase.

Reação em cadeia de polimerase em tempo real (reação em cadeia da polimerase quantitativa): usada para quantificar DNA ou RNA mensageiro (mRNA) em uma amostra por meio de iniciadores (*primers*) marcados com fluorescência e sequência-específicos para determinar o número relativo (entre o tecido ou relativo a um gene essencial [*housekeeping*] específico) ou absoluto de cópias de um uma sequência específica de DNA ou RNA em uma amostra. A quantificação deriva da determinação do produto amplificado em cada estágio durante o ciclo da reação em cadeia da polimerase.

Sequenciamento: determinação da sequência de nucleotídios em uma amostra de DNQA. O sequenciamento é o padrão-ouro para detecção de alterações de uma base e microdeleções e/ou microinserções.

Sequenciamento de nova geração (Next Gen, NGS): as bases de fragmentos de DNA são identificadas sequencialmente a partir de sinais emitidos quando cada fragmento é ressintetizado a partir de um modelo (*template*) de DNA através de milhões de reações de modo maciçamente paralelo. Múltiplas sequências fragmentadas são reunidas com base em suas localizações superpostas. Esse avanço possibilita o sequenciamento de grandes segmentos de pares de bases do DNA em genomas inteiros.

- A *metodologia automatizada de Sanger* é descrita como "tecnologia de primeira geração" e as técnicas de sequenciamento de nova geração são basicamente agrupadas nas abordagens de segunda (2 G) e terceira (3 G) gerações. Algumas abordagens de segunda geração (2 G) já são comercializadas, como, por exemplo, Roche-454, Illumina-Solexa, Applied Biosystems-SOLiD). As plataformas de terceira geração (3 G) são representadas por Helicos HeliScope, Pacific Bioscience e Oxford Nanopore Technologies.
- As *plataformas de segunda geração (2 G)* usam "reação da cadeia da polimerase em emulsão" (Roche-

454, Applied Biosystems-SOLiD) ou Illumina (baseia-se na síntese de DNA em fase sólida e incorporação de nucleotídios marcados com moléculas fluorescentes) para amplificação de alvo, seguida por sequenciamento em arranjo cíclico, sequenciamento de DNA em um arranjo denso, por exemplo, esferas de estreptavidina (Roche-454), células de fluxo (Illumina) ou superfícies de vidro (Applied Biosystems-SOLiD) por ciclos alternantes de bioquímica impulsionada por enzimas e coleta de dados com base em imagens. Todas as tecnologias de segunda geração são elaboradas para obter rendimento maciçamente paralelo.

- As *tecnologias de terceira geração (3 G)* empregam uma abordagem de modelo (*template*) de molécula única, não utilizam a etapa de amplificação da reação em cadeia da polimerase e evitam a abordagem de arranjo cíclico, possibilitando assim paralelização maciça. Esses métodos (*read-out*) incluem condutância diferencial através de nanoporos (Oxford Nanopore Technology) e sequenciamento de molécula única em tempo real usando transferência de energia de ressonância por fluorescência (FRET, Applied Biosystems) ou detectores orientados por onda em modo zero (Pacific Biosciences).

As aplicações atuais do sequenciamento de nova geração incluem sequenciamento *de novo*, ressenquenciamento, epigenética e metagenômica.

Sonda de amplificação dependente de ligação múltipla (MLPA): detecta deleções e duplicações; determina com elevada sensibilidade o número de cópias de todos os éxons ou de alguns éxons em um gene.

Southern blot: técnica usada para identificar sequências de DNA submetidas a eletroforese em gel de agarose que são complementares a um fragmento de DNA usado como uma sonda de hibridização. Essa técnica foi criada pelo biólogo britânico Edwin Southern.

Transcrição reversa: síntese de uma sequência de DNA complementar a partir de um modelo (*template*) de RNA; usa uma enzima, transcriptase reversa, que é uma DNA polimerase RNA-dependente.

Transferência de energia de ressonância por fluorescência (FRET): mecanismo que descreve a transferência de energia entre dois cromóforos.

[1]N.R.T.: No Brasil existe o projeto de lei nº 4.900, de 1999, que dispõe sobre a proteção contra a discriminação da pessoa em razão de informações genéticas.

CAPÍTULO 13

Doenças Infecciosas

Michael J. Mitchell

Yersinia

Doenças infecciosas causadas por bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR)

Micobactérias atípicas de crescimento lento
Micobactérias de crescimento rápido
Mycobacterium tuberculosis
Nocardia

Doenças causadas por patógenos fúngicos

Aspergilose
Blastomicose
Candidíase
Coccidioidomicose
Criptococose (Cryptococcus neoformans)
Esporotricose
Fusariose
Histoplasmose
Mucormicose
Paracoccidioidomicose (Paracoccidioides brasiliensis)
Pneumocystis jirovecii (antes P. carinii)

Doenças infecciosas causadas por patógenos virais

Caxumba
Enterovírus, vírus Coxsackie e vírus ECHO
Gastrenterite por norovírus (agente de Norwalk)
Herpes-vírus simples
Infecção por citomegalovírus
Infecção pelo HIV-1 e síndrome de imunodeficiência adquirida
Infecção por papilomavírus humano (HPV)
Infecções por vírus Epstein-Barr
Infecções por vírus varicela-zóster
Parvovírus B19 (eritema infeccioso, quinta doença da infância, anemia aplásica transitória)
Poliomielite
Rubéola
Sarampo
Varíola
Vírus da hepatite
Vírus de encefalite
Vírus respiratórios

Doenças infecciosas causadas por parasitas

Amebíase
Ascaridíase (Ascaris lumbricoides)
Babesiose
Cisticercose (Taenia solium)
Criptosporidiose e outras infecções por coccídeos
Enterobiose (enterobíase, oxiuríase; Enterobius vermicularis)
Esquistossomose
Estrongiloidíase (Strongyloides stercoralis)
Giardíase
Larva migrans (cutânea e visceral)
Leishmaniose
Malária
Microsporidíase
Teníase (Taenia saginata)
Toxoplasmose
Tricomoníase
Triquinose (triquinelose; Trichinella spiralis)

Neste capítulo, serão analisadas algumas das principais doenças infecciosas causadas por patógenos bacterianos, fúngicos e virais, além de parasitas. Os agentes patogênicos são apresentados por ordem alfabética em cada seção.

Podem ser encontradas informações sobre infecções de sistemas orgânicos específicos nos respectivos capítulos. Assim, por exemplo, há informações sobre tuberculose (TB) no Capítulo 8, *Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos*.

Tipicamente, o diagnóstico de doenças infecciosas específicas baseia-se em uma combinação de sinais e sintomas clínicos, histórico de exposição, fatores de risco específicos e exames laboratoriais. Os testes moleculares são cada vez mais importantes nos diagnóstico das doenças infecciosas. Ver o Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*, para mais detalhes a respeito dos exames complementares específicos para doenças infecciosas. Consulte a lista atualizada dos exames complementares com base no ácido nucleico aprovados pela FDA no *site* http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm330711.htm.



DOENÇAS INFECCIOSAS CAUSADAS POR PATÓGENOS BACTERIANOS

Os patógenos bacterianos podem ser classificados por meio de diversos critérios, como: características de coloração pelo método de Gram (gram-positivos ou gram-negativos), formato (cocos, bacilos, cocobacilos, bacilos curvos, bactérias espiraladas), atmosfera para crescimento (aeróbicos, anaeróbicos, microaerofílicos, suplementada com CO_2), temperatura ideal de crescimento (25, 35, 42°C), velocidade de crescimento, inibição em ágar seletivo (p. ex., MacConkey), enriquecimento necessário (p. ex., heme e cisteína) e outros fatores. A identificação e a caracterização definitivas podem depender de testes bioquímicos, sorológicos, moleculares ou outros exames.

As micobactérias e outros microrganismos álcool-acidorresistentes são discutidos em uma seção separada.

- *Bacilos gram-negativos, não exigentes*: os patógenos incluídos neste grupo crescem no decorrer de 24 a 48 h em meios de cultura de rotina, como ágar-sangue de carneiro (SBA). A inoculação de meios seletivos e diferenciais, como ágar de MacConkey (MAC), pode facilitar o isolamento a partir de amostras contaminadas. As bactérias gram-negativas (BGN) aeróbicas podem ser agrupadas de acordo com sua capacidade de fermentar glicose. As BGN patogênicas fermentadoras de glicose contemplam as bactérias "entéricas", como a *Escherichia coli* e a *Salmonella*, bem como a *Vibrio* spp. As bactérias não fermentadoras de glicose (BGNn) são a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Acinetobacter* spp. A coloração de Gram revela os microrganismos que se coram com alta afinidade. Essas BGNn apresentam vários mecanismos de resistência. É necessário um teste de sensibilidade padronizado para orientar o tratamento da maioria das infecções causadas por esse grupo de patógenos
- *Bacilos gram-negativos, exigentes*: os microrganismos que pertencem a esse grupo costumam crescer *in vitro*, porém necessitam de meios de cultura enriquecidos ou de técnicas especiais para seu isolamento
- *Cocos gram-negativos*: os microrganismos incluídos neste grupo, em geral, crescem bem e rapidamente em meios de cultura de rotina, mas seu isolamento pode exigir ágar-chocolate ou outros meios enriquecidos. Podem ser utilizados meios seletivos para melhorar o isolamento de amostras provavelmente contaminadas com flora endógena. A terapia empírica costuma ser bem-sucedida, porém se recomenda a realização de antibiograma para pacientes que não respondem ao tratamento ou em regiões com taxas diminuídas de sensibilidade a tratamentos convencionais. As provas sorológicas não são úteis no diagnóstico de rotina ou no manejo das infecções causadas por esses microrganismos
- *Bacilos gram-positivos*: os bacilos gram-positivos (BGP) costumam crescer no decorrer de 24 a 48 h em meios de cultura de rotina, como SBA. A inoculação de meios seletivos e diferenciais, como ágar Colúmbia colistina-ácido nalidíxico (CNA) ou ágar álcool feniletílico (PEA), pode facilitar o isolamento de amostras contaminadas
- *Cocos gram-positivos*: os cocos gram-positivos (CGP) causam uma série de infecções em hospedeiros imunocomprometidos e imunocompetentes. Os microrganismos crescem bem e rapidamente em meios de cultura rotineiramente inoculados para infecções bacterianas. Os meios seletivos melhoram a detecção do estado de portador em amostras com flora mista, como as de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina ou enterococos resistentes à vancomicina (VRE). Pode ser necessária a realização de um teste de sensibilidade padronizado para o manejo de algumas infecções, devido a padrões de sensibilidade imprevisíveis. Os métodos moleculares são cada vez mais importantes no diagnóstico de algumas

infecções. As provas sorológicas não são úteis no diagnóstico da infecção aguda

- *Patógenos bacterianos intracelulares*: esses microrganismos não conseguem proliferar independentemente fora das células eucarióticas do hospedeiro, o que limita o uso da cultura de rotina para o diagnóstico; alguns agentes podem crescer em cultura de células eucarióticas, como a usada para isolamento de vírus. A infecção pode ser confirmada por detecção direta, resposta sorológica ou métodos diagnósticos moleculares
- *Bactérias espiraladas*: as bactérias espiraladas formam um grande grupo metabolicamente diverso de microrganismos. Os microrganismos que pertencem a esse grupo não crescem ou são de crescimento difícil *in vitro*. Além disso, para sua detecção direta em amostras, são necessárias técnicas especiais de coloração, como impregnação por prata e microscopia de campo escuro ou imunofluorescente. Desse modo, as técnicas sorológicas são importantes para o diagnóstico específico dessas infecções. As técnicas moleculares também estão surgindo como importantes ferramentas de diagnóstico
- *Bactérias sem parede celular*: estes patógenos não têm a parede celular rígida externa que é típica das bactérias. Não são corados pelo método de Gram, mas podem ser visualizados por meio de corantes especiais, como laranja de acridina. Esses agentes não são isolados por técnicas de cultura de rotina; as provas sorológicas e as técnicas moleculares constituem métodos importantes quando é necessário estabelecer um diagnóstico específico.

ANAPLASMOSE E ERLIQUIOSE

❑ Definição

Os agentes da erliquiose e da anaplasmose são pequenas bactérias patogênicas intracelulares obrigatórias. A infecção é transmitida, principalmente, pela picada de carrapatos. As doenças específicas exigem uma distribuição geográfica restrita, com base na amplitude de distribuição dos artrópodes vetores.

A anaplasmose granulocitotrópica humana (AGH) é causada pelo *Anaplasma phagocytophilum*, transmitido pelo *Ixodes scapularis* ou *Ixodes pacificus*. A doença ocorre na Nova Inglaterra e no centro norte e na costa do Pacífico dos EUA. À semelhança da *Borrelia burgdorferi*, a AGH pode estar associada à coinfecção por outros agentes transmitidos por carrapatos do gênero *Ixodes*. Nos EUA, os cervos e o roedor *Peromyscus leucopus* constituem os principais reservatórios da AGH.

A erliquiose monocitotrópica humana (EMH) é causada pela *Ehrlichia chaffeensis* e transmitida pelo carrapato-da-estrela-solitária, *Amblyomma americanum*. A doença é observada nas regiões central e meridional e média da costa do Atlântico dos EUA, bem como em algumas áreas da Nova Inglaterra. O cariacu (*Odocoileus virginianus*) constitui o principal reservatório da EMH.

Nos EUA, a EMH e a AGH são doenças de notificação compulsória ao CDC e aos serviços locais de saúde pública.

❑ Quando suspeitar?

A doença surge uma a duas semanas após a picada do carrapato. A maioria dos pacientes infectados apresenta febre, porém é comum a doença assintomática ou leve. Sinais e sintomas inespecíficos são comuns e consistem em cefaleia, mal-estar, mialgias, artralgias, náuseas e vômitos. O exantema, observado em uma minoria de pacientes com EMH, é incomum na AGH. Deve-se considerar a possibilidade de exantema causado por coinfecção, como riquetsiose ou doença de Lyme. Podem ocorrer alterações do estado mental ou sinais de irritação meníngea em uma minoria de pacientes. Já foram descritos casos raros de insuficiência renal e respiratória.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: não está disponível para exame complementar de rotina.

Exame direto do esfregaço de sangue periférico ou do creme leucocitário corado por métodos hematológicos de rotina: o exame pode revelar vacúolos repletos de microrganismos (mórulas) no citoplasma das células infectadas. Podem ser observadas inclusões nos granulócitos em 20 a 80% dos pacientes com AGH confirmada, porém em uma minoria (1 a 20%) dos monócitos em pacientes com EMH. O diagnóstico de AGH ou de EMH não é

descartado por um esfregaço negativo. A doença deve ser confirmada por sorologia específica ou por outro exame definitivo. Quando houver a suspeita de EMH ou de AGH, deve-se solicitar especificamente um exame diferencial manual. É pouco provável que os métodos automáticos detectem anormalidades ou levem à realização de um exame manual.

Coloração imunoquímica: a coloração imuno-histoquímica pode ser útil nos casos graves ou fatais, ou para pacientes que receberam terapia antimicrobiana precoce, o que pode retardar a resposta imune. Pode-se utilizar uma coloração específica nos tecidos acometidos, como a medula óssea, ou tecidos *post mortem*, como o baço, o fígado, os pulmões, os rins, o coração ou o cérebro.

NAAT: foram desenvolvidos testes moleculares para o diagnóstico de EMH, AGH e microrganismos relacionados. A reação da cadeia da polimerase pode ser positiva no soro ou no LCS no estágio agudo; todavia, a sensibilidade moderada (60 a 85%) limita a utilidade desses testes. A possibilidade de infecção não é descartada pela obtenção de um resultado negativo.

Sorologia: a resposta humoral específica pode fornecer um diagnóstico acurado; o ensaio imunofluorescente (IFA) é a prova sorológica preferida. Em geral, os pacientes são negativos para IgG e IgM específicas na primeira semana de doença. Desse modo, recomenda-se o exame de amostras pareadas de soro (da fase aguda e 2 a 3 semanas após o início do quadro).

Um diagnóstico provável pode ser feito em pacientes com doença compatível, nos quais uma única amostra de soro, coletada na fase aguda inicial da infecção, revela um título de IFA que ultrapassa o ponto de corte estabelecido pelo laboratório de análises clínicas. O diagnóstico é confirmado quando é constatada elevação de quatro vezes (ou diminuição) dos títulos de IgG específica no IFA (*A. phagocytophilum, E. chaffeensis* ou outras espécies de *Ehrlichia*) em amostras pareadas de soro. A pesquisa de IgM não se mostrou superior à determinação da IgG em amostras pareadas.

Principais exames laboratoriais: leucopenia (com elevação da contagem de PMN, desvio para a esquerda), trombocitopenia e elevação dos níveis séricos de aminotransferases são achados frequentes, contudo, não são específicos em pacientes com EMH e AGH.

Achados no líquido cerebrospinal (LCS): pleocitose e elevação dos níveis de proteínas são achados frequentes em pacientes com complicações neurológicas da EMH; o LCS costuma estar normal em pacientes com AGH que apresentam complicações neurológicas.

ANTRAZ (BACILLUS ANTHRACIS)

❑ Definição

O antraz é causado pela infecção por *Bacillus anthracis*, um grande bacilo gram-positivo (BGP) formador de esporos. O antraz de ocorrência natural é uma doença zoonótica associada a animais de pastagem em regiões sem programas efetivos de vacinação. Os seres humanos podem ser infectados como hospedeiros secundários, normalmente por meio de contato com esporos. Nos EUA, a infecção esporádica tem sido associada a contato com produtos animais importados de regiões com infecção endêmica.

O antraz foi reconhecido como um agente potencial de bioterrorismo ou guerra biológica, devido à capacidade de transformar o organismo em arma e pela gravidade da doença causada por esporos transportados pelo ar.

O antraz é uma doença infecciosa de notificação compulsória nos EUA e no Brasil. A notificação às autoridades de saúde é obrigatória para todos os casos suspeitos ou confirmados de *B. anthracis*.

❑ Quando suspeitar?

Existem três síndromes principais de antraz: cutânea, gastrintestinal e por inalação, dependendo da via de transmissão. Outros sistemas orgânicos podem ser infectados em consequência de disseminação a partir do local primário de infecção. O diagnóstico de antraz requer um alto índice de suspeita. O reconhecimento precoce e o tratamento antibiótico são fundamentais para o tratamento bem-sucedido de pacientes com infecções GI, pulmonares ou outras infecções invasivas.

❑ Achados laboratoriais

Culturas: as amostras podem ser de líquido vesicular, *swab* ou tecido abaixo da borda em expansão das lesões cutâneas, secreções das vias respiratórias inferiores/escarro, fezes ou LCS ou amostras de outros locais infectados. Devem-se obter hemoculturas de todos os pacientes com suspeita de antraz.

Coloração de Gram: revela grandes BGP, que podem formar cadeias curtas. As cápsulas podem ser evidentes. Esporos podem ser observados em subculturas.

BARTONELOSE

❑ Definição

A bartonelose engloba várias síndromes causadas pela infecção de espécies de *Bartonella*, que são BGN exigentes. As bactérias podem ser isoladas a partir de vários animais, que atuam como prováveis reservatórios da infecção humana.

❑ Quando suspeitar?

A infecção por *Bartonella henselae* manifesta-se, mais comumente, na forma da doença da arranhadura do gato (DAG). A DAG manifesta-se mais frequentemente como linfadenopatia autolimitada, embora vários sistemas de órgãos possam ser acometidos. Deve-se suspeitar fortemente de infecção por *Bartonella henselae* com base na apresentação clínica típica após exposição a gatos, sobretudo quando infestados por pulgas.

Quase todos os pacientes com DAG apresentam uma lesão cutânea no local de inoculação e linfadenopatia regional. As lesões cutâneas aparecem dentro de 3 a 10 dias após a inoculação e podem exibir fases vesicular, eritematosa e papular. As lesões são minimamente sintomáticas e regridem após várias semanas, sem deixar cicatrizes. As lesões primárias podem ocorrer nas mucosas ou nas conjuntivas. A linfadenopatia solitária hipersensível, tipicamente com eritema superposto, desenvolve-se na 2ª ou na 3ª semana após a infecção, mas pode surgir até vários meses depois. Nos casos não complicados, a linfadenopatia costuma regredir no decorrer de 1 a 4 meses.

A *Bartonella quintana* foi associada à febre das trincheiras durante a Primeira Guerra Mundial. A febre das trincheiras é transmitida pelo piolho do corpo, e os pacientes apresentam febre, mal-estar, sudorese e calafrios, conjuntivite, dor retrorbital, dor lombar e cervical e dor na face anterior da tíbia. Nesses últimos anos, a *B. quintana* emergiu como causa da "febre das trincheiras urbana" em populações indigentes, com bacteriemia, endocardite, peliose e angiomatose bacilar, principalmente em pacientes com AIDS. Deve-se suspeitar da infecção em pacientes que apresentam endocardite com culturas negativas, lesões proliferativas vasculares (angiomatose bacilar [AB]) e lesões císticas do fígado ou de outros órgãos internos (peliose).

❑ Achados laboratoriais

Exame direto e histopatologia: o exame histopatológico pode fornecer um forte suporte para o diagnóstico de bartonelose. A demonstração de granulomas e de microrganismos típicos (coloração de Warthin-Starry) sustenta fortemente o diagnóstico de DAG. O aspecto histológico do linfonodo excisado, as lesões cutâneas e outros achados podem ser característicos, porém são inespecíficos. Na angiomatose bacilar, observa-se a coloração da proliferação vascular por hematoxilina-eosina. As lesões exibem restos eosinofílicos, e a coloração de Warthin-Starry revela massas de pequenas bactérias.

Diagnóstico molecular: já foram descritos ensaios moleculares sensíveis e específicos para diagnóstico. A reação da cadeia da polimerase e métodos relacionados, quando disponíveis, são cada vez importantes para o diagnóstico de infecções causadas por espécies de *Bartonella*. Todavia, ainda não se dispõe de métodos aprovados pela FDA.

Cultura: o isolamento de *Bartonella* em cultura estabelece o diagnóstico definitivo; todavia, são necessárias técnicas de cultura especiais e incubação prolongada. Com frequência, as culturas são negativas nos pacientes infectados. Além disso, a maioria dos laboratórios de análises clínicas não pode efetuar o exame necessário para identificação específica, de modo que as amostras de microrganismos isolados precisam ser enviadas a um

laboratório de referência para maior caracterização. Recomenda-se o método de lise-centrifugação para as hemoculturas, a fim de detectar infecções da corrente sanguínea por *Bartonella*.

Sorologia: a sensibilidade e a especificidade das provas sorológicas não são altas, o que limita sua utilidade para o diagnóstico de bartonelose. Pode ocorrer reação cruzada com outras espécies de *Bartonella* e com outros microrganismos não relacionados. A prevalência da soropositividade em populações gerais pode ser significativa – isso sugere que a infecção assintomática por *Bartonella* é comum. Na DAG, títulos de IgG contra *B. henselae* iguais ou superiores a 1:256 no IFA são compatíveis com uma infecção recente, o que sustenta o diagnóstico de DAG. Títulos iguais ou superiores a 1:64 a 128 são sugestivos, porém devem ser repetidos depois de 2 semanas para confirmar o diagnóstico; por fim, títulos inferiores a 1:64 indicam pouca probabilidade de infecção recente. Uma reação positiva para IgM anti-*B. henselae* sustenta fortemente uma infecção recente, mas a produção de IgM é tipicamente de curta duração.

Exames laboratoriais gerais: a VHS e a proteína C reativa costumam estar aumentadas na bartonelose. Em geral, a contagem de leucócitos está normal, mas pode estar discretamente elevada para 13.000/µl ou menos; os eosinófilos podem estar aumentados. Outros achados laboratoriais estão relacionados com o comprometimento de órgãos específicos.

BORDETELLA PERTUSSIS

Ver o Capítulo 8, *Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos*.

BOTULISMO (CLOSTRIDIUM BOTULINUM)

❑ Definição

O botulismo descreve uma doença paralítica mediada por toxina, causada por toxinas termolábeis de *Clostridium botulinum*. As toxinas botulínicas ligam-se às vesículas sinápticas dos nervos colinérgicos, impedindo a liberação de acetilcolina na fenda neurossináptica. A intoxicação no botulismo resulta em paralisia flácida simétrica aguda. Os pacientes normalmente apresentam comprometimento de nervos cranianos e músculos da cabeça e do pescoço. O quadro evolui para a paralisia simétrica da musculatura do tronco, progredindo para os membros. Em geral, a paralisia respiratória constitui a manifestação mais potencialmente fatal do botulismo.

Já foram descritas várias síndromes distintas de botulismo. O botulismo transmitido por alimentos costuma manifestar-se em adultos após a ingestão de toxina pré-formada em alimentos contaminados por *C. botulinum*. O botulismo do lactente, que constitui a forma mais comumente encontrada de botulismo, resulta da ingestão do *C. botulinum* ou de seus esporos, que proliferam e produzem toxina no intestino do lactente. O botulismo de feridas é uma forma rara de botulismo, em que a toxina é formada *in vivo* por *C. botulinum*, causando infecção de feridas.

Nos EUA, os médicos precisam estar atentos a pacientes que apresentam sinais e sintomas compatíveis com botulismo, visto que eles podem representar um caso-índice de bioterrorismo. A notificação às autoridades de saúde pública é obrigatória para os casos suspeitos ou registrados de botulismo nos EUA e no Brasil.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: no contexto clínico apropriado, o diagnóstico pode ser estabelecido pelo isolamento do *C. botulinum* ou pela toxina botulínica encontrada em amostras do paciente ou no alimento. Pode-se tentar o isolamento do *C. botulinum* por cultura para anaeróbios de amostras ou fezes de pacientes infectados. As tentativas de isolamento do microrganismo de alimentos só devem ser realizadas por um laboratório de referência especializado.

Detecção da toxina: as amostras típicas são de qualquer alimento suspeito em um surto, soro (15 a 20 ml nos adultos; 2 a 3 ml em lactentes), conteúdo gástrico ou vômitos e fezes (o maior volume possível, até aproximadamente 50 g). A detecção da toxina é efetuada por laboratórios de referência ou de saúde pública especializados.

Principais exames laboratoriais: os exames laboratoriais de rotina costumam ser normais.

BRUCELLA

❑ Definição

As espécies de *Brucella* são BGN exigentes e de crescimento lento. Os microrganismos isolados são extremamente infecciosos e representam um sério risco para infecções contraídas em laboratório. Os profissionais de saúde devem alertar o laboratório quando houver suspeita de brucelose. Nos EUA, o CDC classificou as espécies de *Brucella* como agentes potenciais de bioterrorismo, e a notificação é compulsória se houver suspeita ou confirmação de infecção por *Brucella*.

❑ Quando suspeitar?

A brucelose provoca várias doenças clínicas, com formas agudas e crônicas. Nos pacientes afetados, é comum a ocorrência de febre, calafrios, sudorese noturna, mal-estar, cefaleia e outros sinais/sintomas inespecíficos, que podem simular outra doença aguda ou crônica ou febre de origem indeterminada (FOI). Com frequência, ocorre bacteriemia, que pode resultar em infecções localizadas secundárias; as lesões supurativas podem acometer qualquer sistema de órgãos, como ossos, articulações, fígado e baço.

❑ Achados laboratoriais

Culturas: as espécies de *Brucella* infectam, principalmente, o sistema reticuloendotelial (RE), com disseminação secundária para outros sistemas de órgãos. Desse modo, as amostras de sangue e medula óssea são as preferidas para cultura e confirmação do diagnóstico. Outras amostras de pacientes infectados também podem ser obtidas para cultura.

Sorologia: devem-se obter amostras de soro da fase aguda, seguidas de amostras da fase convalescente após algumas semanas. Os títulos de IgM estão elevados nas primeiras 1 a 2 semanas de infecção aguda; observa-se uma transição para a produção de IgG após a segunda semana. Ocorre queda dos títulos em resposta à terapia efetiva.

CLOSTRÍDIOS | GANGRENA GASOSA, CELULITE E SEPSE PUERPERAL

❑ Definição

Essas síndromes podem ser causadas por diversas espécies de *Clostridium* de origem endógena ou exógena. A maioria dos casos de gangrena por clostrídios é provocada por *C. perfringens*, *Clostridium novyii* e *Clostridium septicum*.

❑ Quando suspeitar?

Há suspeita sobre pacientes que apresentam necrose tecidual rapidamente progressiva, liquefação tecidual e formação de gás. A formação de gás nos tecidos não é específica das infecções por clostrídios e pode ser favorecida por outros patógenos bacterianos. A mionecrose por clostrídios deve ser considerada uma emergência clínica, e a comunicação rápida e efetiva com a equipe clínica, sobretudo cirurgiões, é de suma importância.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: tipicamente, a coloração de Gram revela necrose tecidual maciça, ausência de PMN e microrganismos típicos (habitualmente, BGP grandes em padrão de "vagões de carga"; a ausência de esporos na coloração de Gram é comum e não afasta a possibilidade de infecção por clostrídios; outros tipos morfológicos de bactérias podem ser observados nas infecções mistas).

Cultura: as hemoculturas podem ser positivas.

Principais exames laboratoriais: a contagem de leucócitos está elevada (15.000 a 40.000/μl).A contagem de plaquetas está diminuída em 50% dos pacientes. Com frequência, são observados proteína e cilindros na urina. A insuficiência renal pode progredir para a uremia. Existem achados laboratoriais típicos de doenças subjacentes (p. ex., diabetes melito [DM]) ou complicações de infecção por clostrídios. Na sepse pós-aborto, a ocorrência súbita de anemia hemolítica grave é comum em condições como hipoglobulinemia, hemoglobinúria, níveis séricos elevados de bilirrubina, esferocitose e aumento da fragilidade osmótica e mecânica.

DIFTERIA

Ver o Capítulo 8, *Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos*.

DOENÇA DE LYME

❑ Definição

A doença de Lyme é uma borreliose sistêmica crônica, causada por *Borrelia burgdorferi*, uma bactéria espiralada exigente. A infecção é transmitida pela picada de carrapatos *Ixodes*. São observadas diversas manifestações clínicas. A doença clínica recorrente pode ser causada por reinfecção. Nos EUA, a doença de Lyme tem de ser notificada ao Nationally Notifiable Infectious Diseases Surveillance System. Por ser doença rara em território brasileiro, caracteriza-se como agravo inusitado, sendo, portanto, de notificação compulsória e investigação obrigatória. Os critérios para a definição de caso podem ser consultados no *site* do CDC: (http://www.cdc.gov/ncphi/disss/nndss/casedef/lyme_disease_2008.htm).

❑ Quando suspeitar?

- A doença aguda, que ocorre cerca de 1 a 4 semanas após a picada do carrapato, manifesta-se por sintomas febris inespecíficos, os quais podem ser confundidos com uma "síndrome viral". O eritema migratório (EM) é característico da doença de Lyme e observado em 60 a 80% dos pacientes infectados. Tipicamente, o EM começa como pápula vermelha com eritema circundante, que se expande no decorrer de vários dias a semanas. A região central apresenta comumente um clareamento, sendo chamado padrão em "olho de boi". Podem surgir lesões secundárias do EM. Outras manifestações agudas comuns são febre, cefaleia e fadiga. Podem ocorrer mialgias, artralgias e sinais de irritação meníngea discretos. O EM é diagnóstico de doença de Lyme em pacientes com risco epidemiológico, porém sua ausência não descarta o diagnóstico. Recomenda-se a confirmação laboratorial para pacientes com EM sem exposição conhecida, ou para aqueles que apresentam sinais e sintomas específicos de doença de Lyme
- Tipicamente, as manifestações tardias apresentam-se por sinais e sintomas musculoesqueléticos, cardiovasculares ou do sistema nervoso. A artrite intermitente crônica, que acomete uma ou algumas articulações grandes, constitui manifestação comum da infecção crônica tardia e pode ocorrer dentro de semanas a vários anos após a infecção aguda. O joelho é comumente acometido. Artrite progressiva ou poliartrite simétrica não são típicas e devem levar à consideração de outro diagnóstico. Os achados inespecíficos consistem em artralgias ou mialgias
  - Em geral, a cardite manifesta-se por defeitos agudos de condução atrioventricular (BAV) de segundo ou de terceiro grau, que costumam regredir em alguns dias a semanas. As anormalidades de condução podem ser acompanhadas de miocardite. Podem ser observados achados inespecíficos, como bradicardia ou palpitações
  - Várias anormalidades do sistema nervoso, como meningite aguda, neurite craniana (paralisia de nervo facial), radiculopatia ou encefalomielite, podem ser observadas. A tríade de meningoencefalite flutuante asséptica, paralisia de Bell e neuropatia periférica é bastante sugestiva de doença de Lyme. As queixas podem ser inespecíficas, como fadiga, cefaleia ou parestesias.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: não está amplamente disponível e, em geral, só é positiva na fase inicial da infecção aguda.

Sorologia: não é útil nem necessária no estágio agudo inicial; os exames têm sensibilidade de apenas 40 a 60%, e o diagnóstico não é descartado por um resultado negativo. Os exames só devem ser solicitados para confirmação de um diagnóstico clínico, e não para triagem de indivíduos com manifestações clínicas inespecíficas, devido à baixa sensibilidade e à especificidade intrínseca. A vacinação provoca soropositividade. Ver no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*, os detalhes das provas sorológicas para a infecção por *B. burgdorferi*

- A obtenção de um resultado negativo no imunoensaio enzimático (EIA) ou IFA descarta a possibilidade de

doença de Lyme, porém pode ser necessário realizar o exame em amostras pareadas de soro da fase aguda e da fase convalescente em pacientes com alto índice de suspeita e resultados negativos nos exames iniciais. Os pacientes com doença de Lyme disseminada ou crônica são, em geral, fortemente positivos para IgG específica anti-*B. burgdorferi*

- Os anticorpos IgM específicos costumam aparecer no decorrer de 2 a 4 semanas após o EM e alcançam seus títulos máximos depois de 3 a 6 semanas de doença. Em geral, os níveis de IgM declinam para valores indetectáveis depois de 4 a 6 meses. Em alguns pacientes, a IgM permanece elevada durante muitos meses ou reaparece tardiamente durante a doença, o que indica infecção continuada. A obtenção de um resultado negativo nas 2 semanas seguintes ao aparecimento dos sinais/sintomas não descarta a possibilidade de infecção
- Os títulos de IgG específica aumentam mais lentamente e, em geral, aparecem no decorrer de 4 a 8 semanas após o exantema. Os títulos de IgG alcançam seu máximo depois de 4 a 6 meses e podem permanecer elevados durante meses ou anos, até mesmo com antibioticoterapia bem-sucedida. Um título elevado e isolado de IgG pode ser consequente a infecção pregressa ou vacinação e precisa ser interpretado no contexto dos sinais e sintomas clínicos. Um título de IgG $\geq$ 1:800 costuma indicar infecção ativa, enquanto um título de 1:200 a 1:400 representa um resultado indeterminado. Os títulos $<$ 1:100 são considerados negativos
- As amostras pareadas de soro da fase aguda e da fase convalescente obtidas a intervalos de 4 a 6 semanas podem demonstrar uma elevação significativa dos títulos, indicando infecção ativa. Pode ser necessário examinar amostras de soro pareadas para confirmar a infecção em pacientes com sinais/sintomas compatíveis, porém sem picada de carrapato conhecida ou exantema, que estiveram em uma região endêmica
- O fator reumatoide (FR) pode causar um resultado falso-positivo para IgM. A IgG falso-positiva em altos títulos pode ser causada por anticorpos de doenças por espiroquetas (sífilis, febre recidivante, framboesia, pinta). Podem ser observados baixos títulos na mononucleose infecciosa, na hepatite B, em doenças autoimunes (LES, AR), na doença periodontal, na ehrlichiose, na riquetsiose e na presença de outras bactérias (p. ex., *H. pylori*). Cinco a quinze por cento dos indivíduos em regiões endêmicas podem ser soropositivos, sem quaisquer sinais ou sintomas de infecção ativa.

Western blot: utilizado para confirmar uma prova sorológica (EIA ou IFA) positiva inicial. Os ensaios *Western blot* para IgG podem tornar-se positivos somente depois de muitos meses de doença; um ensaio *Western blot* negativo deve ser repetido em 2 a 4 semanas, se houver forte suspeita de doença de Lyme.

Testes moleculares: a utilidade da reação da cadeia da polimerase é limitada no diagnóstico da doença de Lyme e não recomendada para pacientes soronegativos. A reação da cadeia da polimerase pode ser positiva no líquido cerebrospinal de pacientes com meningite linfocítica aguda (mas não na encefalomielite ou em outra síndrome neurológica) ou líquido sinovial de articulações com doença ativa. A reação da cadeia da polimerase não é confiável para outros tipos de amostras.

Líquido sinovial das articulações acometidas: revela aumento leve a moderado dos leucócitos, tipicamente com predomínio dos granulócitos.

Achados no líquido cerebrospinal (LCS): os pacientes com encefalomielite de Lyme apresentam pleocitose linfocítica, discreto aumento dos níveis de proteína e globulina e glicose normal. Podem ser encontradas bandas oligoclonais. A produção de anticorpos intratecais pode ser demonstrada por um título mais elevado no LCS do que no soro. Quase todos esses pacientes apresentam provas sorológicas positivas.

Principais exames laboratoriais: podem ser obtidos achados relacionados com a disfunção dos órgãos infectados. Os achados laboratoriais inespecíficos são elevação da VHS, linfopenia, crioglobulinemia e aumento das enzimas hepáticas. Os testes treponêmicos para sífilis podem ser positivos, porém os testes não treponêmicos devem ser não reativos.

FEBRE MACULOSA DAS MONTANHAS ROCHOSAS

❑ Definição

Esse distúrbio é uma vasculite infecciosa causada por *Rickettsia rickettsii*, uma bactéria intracelular. A FMMR é transmitida por carrapatos infectados, principalmente do gênero *Dermacentor* nos EUA.

❑ Quando suspeitar?

Aproximadamente 7 dias após a exposição, a maioria dos pacientes apresenta manifestações inespecíficas, que consistem em febre, cefaleia, mal-estar e mialgias e dor articular. As náuseas e a dor abdominal podem ser significativas. Aproximadamente 90% dos pacientes apresentam exantema, em geral 3 a 7 dias após o início da doença. Tipicamente, o exantema aparece primeiro nos punhos e nos tornozelos e, em seguida, dissemina-se para todo o corpo, inclusive as palmas das mãos e plantas dos pés. O exantema torna-se petequial, porém o prurido não é característico. A doença pode evoluir e acometer vários sistemas de órgãos, com gangrena, manifestações do SNC e outras disfunções orgânicas.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: exige condições especiais e raramente é realizada.

Histologia: o teste com AFD (anticorpo fluorescente direto) em biopsia da pele para antígenos apresenta sensibilidade/especificidade (S/E) de, aproximadamente, 70%/100% e constitui o único exame específico nos estágios iniciais da doença. A sensibilidade declina após a instituição da terapia antimicrobiana.

Testes moleculares: a reação da cadeia da polimerase tem sido usada para detectar o DNA da *R. rickettsii* em amostras de sangue e tecidos.

Sorologia: deve-se coletar uma amostra de soro durante a infecção aguda e, em seguida, dentro de 2 a 4 semanas para determinação da IgG e da IgM. Um aumento igual ou superior a 4 vezes dos títulos de IgG ou de anticorpo total ou de IgM específica fornece uma prova de infecção recente. A IgM aparece nos dias 3 a 8, alcança seu valor máximo no decorrer de 1 mês e permanece detectável durante 3 a 4 meses. A IgG aparece no decorrer de 3 semanas, alcança seu valor máximo em 1 a 3 meses e persiste por mais de 12 meses.

Principais exames laboratoriais: a contagem de leucócitos está discretamente elevada; a trombocitopenia pode ser grave.

FEBRE Q (COXIELLA BURNETII)

❑ Definição

A febre Q consiste em infecções zoonóticas causadas por *Coxiella burnetii*, uma pequena bactéria gram-negativa intracelular obrigatória. Os bovinos, os ovinos e caprinos são os principais reservatórios desses microrganismos, muito estáveis no ambiente. A infecção humana é contraída habitualmente por inalação de microrganismos de ambientes contaminados com urina, fezes, produtos de gestação ou outros materiais de animais infectados. A infecção também pode ser contraída pela ingestão de laticínios não pasteurizados.

❑ Quando suspeitar?

A infecção por *Coxiella* pode causar infecções agudas ou crônicas, porém muitas delas permanecem assintomáticas. A infecção aguda costuma manifestar-se por manifestações gripais, hepatite e/ou pneumonite. Pode evoluir para endocardite, habitualmente em pacientes com valvopatia preexistente. Define-se doença crônica como a ocorrência de infecção com mais de 6 meses de duração, que se manifesta habitualmente por endocardite, aneurisma ou infecção de próteses.

❑ Achados laboratoriais

Histologia: a identificação de granulomas em formato de “rosca” na biopsia hepática ou na medula óssea é muito sugestiva, mas não patognomônica.

Cultura: a *C. burnetii* pode ser isolada em cultura especial de células eucarióticas, porém esse exame não está amplamente disponível.

Sorologia: constitui a base do diagnóstico definitivo. O IFA é mais sensível (aproximadamente 91%) do que o teste de fixação de complemento (78%). O soro (diluição 1:50) é examinado à procura de anti-imunoglobulina antifase II. As amostras positivas são testadas para títulos de IgG, IgM e IgA antifase I e antifase II. Um título de IgG de fase única igual ou superior a 1:800 por imunofluorescência é diagnóstico e fortemente sugestivo de endocardite por *C. burnetii*; qualquer título de IgM positivo é significativo para o diagnóstico. Títulos elevados de IgM específica sugerem hepatite. Um título elevado de IgA específica é comum na febre Q crônica e sugere endocardite com cultura negativa. O ELISA mostra-se sensível (aproximadamente 94%) no início da convalescença.

Diagnóstico molecular: já foram descritas técnicas de reação da cadeia da polimerase, porém não existe nenhum *kit* aprovado pela FDA para pesquisa de AAN.

GASTRENTERITE POR CAMPYLOBACTER

❑ Definição

As espécies de *Campylobacter* são BGN curvos microaerofílicos. As espécies de *Campylobacter* causam infecções diarreicas em nível global e constituem a causa bacteriana mais comum de doença diarreica significativa na maioria dos países. *Campylobacter jejuni* é o patógeno humano mais importante. Em países desenvolvidos, a infecção assintomática é incomum.

❑ Quando suspeitar?

A infecção costuma ser adquirida pelo contato com animais, principalmente aves domésticas, nas quais as espécies de *Campylobacter* são componentes comuns da flora intestinal endógena. A transmissão interpessoal é incomum. A maioria das infecções regride no decorrer de 7 dias. Tipicamente, a infecção GI por *Campylobacter* resulta em diarreia, com febre, cólicas e vômitos. Pode ser encontrado sangue nas fezes. É comum a ocorrência de colite inespecífica, com numerosos leucócitos fecais. A síndrome de Guillain-Barré tem sido associada à campilobacteriose. É incomum o acometimento de outros órgãos que não o sistema digestório. Já foi relatada a ocorrência de artrite séptica, bacteriemia, proctocolite, meningite e outras infecções.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: os procedimentos especiais de cultura necessários para o isolamento das espécies de *Campylobacter* estão incluídos nos protocolos de coprocultura de rotina nos laboratórios de microbiologia clínica.

INFECÇÃO POR ACINETOBACTER

❑ Definição

A *Acinetobacter baumannii* é um BGN não exigente e não fermentador de glicose. Essa espécie é a segunda BGNn isolada com mais frequência nos laboratórios de análises clínicas e tem importante atuação na etiologia das infecções hospitalares.

❑ Quando suspeitar?

As espécies de *Acinetobacter* conseguem sobreviver em ambientes muito diversificados. Embora as espécies de *Acinetobacter* possam ser isoladas como contaminantes de cultura, já estão atualmente estabelecidas como importantes patógenos primários e hospitalares. Já foram descritas infecções em praticamente todos os sistemas de órgãos. As principais infecções são:

- *Feridas*: a *Acinetobacter baumannii* emergiu como causa significativa de infecção em ferimentos de guerra durante o conflito do Vietnã e, recentemente, em vítimas do Afeganistão e do Iraque. Atualmente, constitui uma importante causa de infecções de feridas e queimaduras em pacientes civis
- *Pneumonia hospitalar*: a *Acinetobacter baumannii* causa poucos casos de pneumonia hospitalar (aproximadamente 10%), tanto infecções isoladas quanto surtos epidêmicos
- *Meningite*: a infecção por *Acinetobacter baumannii*, junto com outros bacilos gram-negativos (BGN), é

cada vez mais importante como complicação de neurocirurgia e de colocação externa de dreno de LCS

- *Infecção hospitalar da corrente sanguínea*: a *Acinetobacter baumannii* é responsável por até 2% dos casos de infecção hospitalar da corrente sanguínea, habitualmente em pacientes na UTI. A taxa de mortalidade relatada é de cerca de 40%, ultrapassada apenas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida*
- *Infecção urinária*: a *Acinetobacter baumannii* constitui uma causa estabelecida, porém incomum, de infecção urinária hospitalar, habitualmente em pacientes com cateteres de demora.

O tratamento das infecções por *A. baumannii* representa um grande desafio para os médicos, devido à resistência intrínseca e adquirida. Os antibióticos carbapenêmicos costumam ser efetivos. Com frequência, os microrganismos isolados desenvolvem resistência aos fármacos usados no tratamento dessas infecções. Pode surgir rapidamente resistência aos fármacos preferidos que são utilizados para as infecções hospitalares. O tratamento definitivo deve ser determinado pelo antibiograma do microrganismo isolado inicial; recomenda-se a repetição do teste para a detecção de aparecimento de resistência em microrganismos isolados subsequentemente durante a terapia.

INFECÇÃO POR CLOSTRÍDIOS | VISÃO GERAL

As espécies de *Clostridium* são bacilos gram-positivos anaeróbicos, formadores de esporos. A formação de esporos resulta em sobrevida eficiente dos clostrídios no ambiente; os esporos atuam como fonte de infecções de origem exógena (p. ex., colite por *Clostridium difficile* e intoxicação alimentar por *Clostridium perfringens*). Os clostrídios também podem causar infecções de origem endógena (p. ex., mionecrose). As espécies de *Clostridium* produzem algumas das toxinas mais potentes, que podem ser responsáveis por algumas doenças causadas por clostrídios (p. ex., tétano). Acredita-se que a toxina botulínica tenha potencial significativo para uso como agente de bioterrorismo.

Os clostrídios crescem bem e rapidamente em meios de cultura anaeróbica; todavia, podem ser necessários meios seletivos para amostras contaminadas. A interpretação das culturas positivas para espécies de *Clostridium* costuma ser direta; entretanto, devido à distribuição ubíqua dos clostrídios no meio ambiente, as culturas positivas precisam ser interpretadas no contexto do quadro clínico. Dispõe-se de um teste de sensibilidade padronizado que utiliza técnicas especializadas, porém muitos laboratórios não oferecem o teste internamente.

INFECÇÃO POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE E COLITE ASSOCIADA (PSEUDOMEMBRANOSA)

❑ Definição

O *Clostridium difficile* constitui uma importante causa de diarreia associada a antibióticos e colite. Trata-se da causa mais importante de colite pseudomembranosa. A infecção por *Clostridium difficile* (ICD) costuma ser contraída no ambiente hospitalar.

❑ Quando suspeitar?

Vários fatores estão associados a risco aumentado de doença por *C. difficile*, como terapia antimicrobiana (ou antineoplásica) recente ou atual, idade (> 65 anos), supressão da produção de ácido gástrico e condições clínicas subjacentes debilitantes.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: o diagnóstico laboratorial específico baseia-se no crescimento do *C. difficile* em coprocultura ou na detecção do antígeno, toxinas ou DNA específicos de *C. difficile*. Os testes só devem ser realizados em amostras de fezes líquidas; pode-se observar o estado de portador assintomático. As fezes formadas devem ser descartadas para a realização do teste. O isolamento de *C. difficile* toxigênico, utilizando uma cultura anaeróbica seletiva, é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico. A produção de toxinas pelos microrganismos isolados precisa ser identificada e confirmada por reação da cadeia da polimerase, pesquisa de antígeno ou ensaio para citotoxicidade. A complexidade e o tempo necessário para as culturas toxigênicas limitaram seu uso como exame de rotina.

Ensaios de citotoxicidade: esses ensaios baseiam-se na detecção do efeito citotóxico da toxina B do *C. difficile* sobre células eucarióticas em cultura. O teste pode ser realizado em filtrado de fezes ou sobrenadante de cultura de *C. difficile*.

EIA para pesquisa de toxina: já são comercializados vários imunoensaios enzimáticos para a rápida detecção da toxina B ou de ambas as toxinas A e B de *C. difficile*. Em virtude de sua simplicidade e do tempo total rápido (< 1 h), os EIA passaram a ser amplamente usados para o diagnóstico de infecção por *Clostridium difficile*. Os EIA têm comprovadamente alta especificidade (> 95%), porém a sensibilidade de diferentes ensaios é variável, alternando de 60 a 95%, o que limitou seu uso em pacientes em estado crítico ou em investigações de controle de infecção.

Detecção de antígeno: a detecção do antígeno específico do *C. difficile*, a glutamato desidrogenase (GDH), pode ser usada para rastreamento do *C. difficile* em amostras de fezes. A sensibilidade do ensaio da GDH depende do padrão-ouro; foi relatada uma sensibilidade que varia de, aproximadamente, 70 a > 95%. A toxina precisa ser identificada em amostras positivas para antígeno GDH, visto que esse ensaio detecta cepas não toxigênicas de *C. difficile*.

Testes moleculares: o alvo da reação da cadeia da polimerase é o gene da toxina B; assim, tais constam como ensaios clinicamente importantes para o diagnóstico da infecção GI por *C. difficile*. Já existem no mercado vários métodos aprovados pela FDA. O desempenho relatado dos ensaios moleculares exibe S/E na faixa de aproximadamente 95 a 99%. O uso de ensaios de reação da cadeia da polimerase em tempo real fornece resultados em 24 h.

Associação de testes: alguns laboratórios combinaram EIA, pesquisa do antígeno GDH e/ou reação da cadeia da polimerase em algoritmos de exames simultâneos ou sequenciais para melhorar a sensibilidade/especificidade (S/E) e a custo-efetividade desses métodos.

INFECÇÃO POR CLOSTRIDIUM TETANI

❑ Definição

O tétano é uma doença causada pela toxina termolábil (tetanospasmina), elaborada pelo *Clostridium tetani*. Tipicamente, a infecção resulta de lesões traumáticas "sujas" (p. ex., feridas profundas por punção e lesões por esmagamento) contaminadas por esporos do *C. tetani*. A toxina no local de infecção difunde-se para a circulação, na qual tem acesso aos neurônios motores periféricos. A toxina é transportada pelos neurônios até o SNC, no qual bloqueia sinais inibitórios do SNC para neurônios motores. A tetanospasmina liga-se também a receptores nas junções mioneurais (diferentemente dos receptores para a toxina botulínica), inibindo a liberação de acetilcolina. O tétano foi praticamente eliminado em populações com programa efetivo de vacinação, porém ocorre em casos esporádicos em populações não vacinadas.

❑ Quando suspeitar?

Os pacientes apresentam espasmo dos músculos flexores e extensores. Ocorre hiper-responsividade patológica a estímulos mínimos. As manifestações comuns consistem em trismo, riso sardônico e espasmos dos músculos dorsais, o que resulta em opistótono.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico costuma ser estabelecido com base em achados clínicos típicos. A cultura de amostra de um local infectado habitualmente tem pouca sensibilidade e, em geral, não contribui para o diagnóstico. Os principais achados laboratoriais estão habitualmente normais.

INFECÇÃO POR ESCHERICHIA COLI

❑ Definição

A *Escherichia coli* é uma BGN não exigente, fermentadora de glicose. *E. coli* é o microrganismo mais

frequentemente isolado na maioria dos laboratórios de microbiologia. Trata-se de um componente onipresente da flora bacteriana GI e a causa mais comum de infecção urinária adquirida na comunidade em hospedeiros normais. A *Escherichia coli* constitui uma importante causa de infecções hospitalares e infecções em pacientes imunocomprometidos. A *Escherichia coli* pode causar enterite ou gastrenterite por diversos mecanismos, como produção de toxina e aderência às células epiteliais da mucosa do cólon.

❏ Quando suspeitar?

Deve-se considerar a possibilidade de infecção por *Escherichia coli* em todo paciente com infecção urinária. Pode-se suspeitar também de *Escherichia coli* em pacientes com "diarreia do viajante" (início abrupto, com diarreia aquosa e profusa após viagem para uma região endêmica). Pode-se suspeitar de infecção por *E. coli* êntero-hemorrágica em pacientes com diarreia, sobretudo naqueles que desenvolvem síndrome hemolítico-urêmica (SHU) após uma doença diarreica. Ver a discussão das causas de diarreia transmitidas por alimentos no Capítulo 10, *Doenças do Sistema Digestório*.

A *Escherichia coli* é responsável por diversas infecções oportunistas e hospitalares. Trata-se de uma importante causa de pneumonia hospitalar, infecção da corrente sanguínea, infecção de ferida cirúrgica e infecção urinária. É também responsável por uma proporção significativa de infecções neonatais graves, como sepse e meningite.

❏ Achados laboratoriais

Cultura: a identificação de cepas de *E. coli* como causa de gastrenterite êntero-hemorrágica pode ser melhorada pelo uso de ágar diferencial MAC-sorbitol. Essas cepas produzem a toxina Shiga 1 e/ou toxina 2, as quais podem ser diretamente detectadas em amostras de fezes por meio do teste do antígeno ou de NAAT.

Sorotipagem: nos EUA, os microrganismos isolados, são, em sua maioria, do sorotipo O157:H7. Embora a sorotipagem possa ser usada para identificar outros tipos de *E. coli* diarreiogênica, não está amplamente disponível. O diagnóstico específico raramente é necessário para o tratamento do paciente.

INFECÇÃO POR FRANCISELLA TULARENSIS

❏ Definição

A tularemia é causada pela *F. tularensis*, um minúsculo cocobacilo gram-negativo exigente. A tularemia de aquisição natural é uma infecção zoonótica transmitida por carrapatos. Os hospedeiros normais são coelhos, roedores, esquilos e outros mamíferos pequenos, bem como o cervo. O gado doméstico, sobretudo o ovino, também é suscetível à infecção. A infecção humana é transmitida pelo contato direto com um animal infectado ou por meio da picada de um artrópode vetor intermediário.

A *Francisella tularensis* é extremamente infecciosa e representa um sério risco de infecção adquirida em laboratório; o profissional de saúde deve alertar o laboratório de análises clínicas sempre que houver suspeita de tularemia, de modo que sejam tomadas as devidas precauções e seja utilizadas técnicas de cultura apropriadas. Nos EUA, o CDC classificou a *F. tularensis* como agente potencial de bioterrorismo. No Brasil, assim como nos EUA, as infecções por *F. tularensis* (possíveis ou confirmadas) são de notificação compulsória aos serviços estaduais de saúde.

❏ Quando suspeitar?

A doença costuma surgir no decorrer de 2 a 10 dias após a exposição, com ulceração no local de picada do carrapato e adenopatia regional dolorosa. Os sinais e sintomas inespecíficos são comuns e consistem em febre, calafrios, cefaleia, sudorese, conjuntivite grave e adenopatia regional. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam início agudo de febre e manifestações abdominais, como diarreia não sanguinolenta, vômitos e dor espontânea e à palpação.

❏ Achados laboratoriais

Coloração de Gram: cocobacilos minúsculos que se coram fracamente.

Cultura: amostras de sangue, medula óssea, úlceras primárias, aspirado de linfonodos ou outro tecido infectado.

A cisteína é necessária para o crescimento do microrganismo.

INFECÇÃO POR HELICOBACTER PYLORI

❑ Definição

A *Helicobacter pylori* é uma BGN curva exigente. A infecção por *Helicobacter pylori* exibe distribuição global. A maioria das infecções é transmitida por via orofecal.

❑ Quando suspeitar?

A *Helicobacter pylori* constitui a causa da maioria das úlceras gástricas e duodenais em consequência da ruptura da camada mucosa protetora. Esse microrganismo está epidemiologicamente ligado a adenocarcinoma e linfoma gástricos.

❑ Achados laboratoriais

A *Helicobacter pylori* pode ser diagnosticada por vários meios invasivos ou não invasivos:

- *Exame histológico da mucosa gástrica*: os microrganismos coram-se fracamente pela hematoxilina-eosina (H-E), mas podem ser demonstrados pela coloração de Giemsa ou pela impregnação por prata
- *Cultura da mucosa gástrica*: são necessárias técnicas de cultura especiais para o isolamento de *Helicobacter pylori*. O microrganismo é microaerofílico e capnofílico e cresce no decorrer de 5 dias em meios de cultura enriquecidos
- *Atividade de urease* (teste tecidual direto ou teste respiratório com ureia): fortemente positiva
- *Antígeno específico*: um ensaio disponível comercialmente para a detecção do antígeno de *H. pylori* nas fezes apresenta sensibilidade de cerca de 90% e especificidade de, aproximadamente, 95% para detecção de infecção ativa. A pesquisa do antígeno de *Helicobacter pylori* pode ser útil para monitorar a resposta à terapia
- *Sorologia*: tipicamente, determina-se o anticorpo IgG contra a *Helicobacter pylori*. A obtenção de uma resposta positiva é preditiva de infecção ativa em populações nas quais a prevalência de infecção ativa não é alta. Os níveis de anticorpos podem permanecer persistentemente positivos por algum tempo após tratamento bem-sucedido, de modo que as provas sorológicas têm valor limitado na avaliação precoce de cura.

INFECÇÃO POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE

❑ Definição

A *Klebsiella pneumoniae* é um BGN não exigente e fermentador de glicose amplamente distribuída na natureza, bem como na flora fecal normal dos seres humanos. Trata-se de um microrganismo isolado comum nos laboratórios de análises clínicas, que frequentemente está associado a infecção hospitalar ou infecção de hospedeiros imunocomprometidos.

❑ Quando suspeitar?

A *Klebsiella pneumoniae* está associada a pneumonia grave, sobretudo em alcoólicos. A pneumonia resulta em necrose e hemorragia, e o escarro mucoide em “geleia de groselha” é um achado clássico. Observa-se bacteriemia em um número significativo de casos. A *Klebsiella pneumoniae* também está associada a infecção urinária primária ou hospitalar, infecção hospitalar da corrente sanguínea, infecção associada à ventilação mecânica ou outra infecção extraintestinal. O isolamento de *Klebsiella pneumoniae* é importante, sobretudo, nas infecções hospitalares, por causa de sua resistência intrínseca e adquirida aos agentes antimicrobianos.

❑ Achados laboratoriais

Culturas: a *Klebsiella pneumoniae* frequentemente produz colônias mucoides, devido à produção de material

capsular.

Antibiograma: todas as espécies de *Klebsiella* exibem resistência intrínseca à ampicilina e à ticarcilina. Vários microrganismos hospitalares isolados apresentam resistência adicional, devido à aquisição de plasmídios que transportam genes de resistência. As betalactamases de espectro ampliado conferem resistência às cefalosporinas de terceira geração e à maioria dos outros antibióticos betalactâmicos. As carbapenemases de *Klebsiella pneumoniae* conferem resistência a imipeném, ertapeném e meropeném, além da maioria dos antibióticos betalactâmicos.

INFECÇÃO POR LISTERIA

❑ Definição

A listeriose é causada pela infecção por *Listeria monocytogenes*, um bacilo gram-positivo pleomórfico aeróbico. Tal microrganismo está amplamente distribuído na natureza, e até 5% dos adultos saudáveis assintomáticos são portadores de *L. monocytogenes* como componente de sua flora fecal endógena. O SNC e o tecido placentário têm predisposição à infecção por *Listeria*. Acredita-se que a maioria das infecções ocorra por via oral, seguida de invasão através da mucosa intestinal, com disseminação sistêmica. A doença pode exibir um padrão esporádico ou epidêmico.

❑ Quando suspeitar?

- A *Listeria* é responsável por uma pequena proporção de infecções transmitidas por alimentos, e os casos são, em sua maioria, esporádicos; todavia, a taxa de fatalidade é relativamente alta. Os surtos têm sido causados por vários tipos de alimentos, como produtos de *delicatessen*, queijos não pasteurizados, frutos do mar defumados e pastas processadas. A ingestão de alimento contaminado pode causar gastrenterite autolimitada em hospedeiros normais, com início tipicamente alguns dias após a exposição. Os sinais/sintomas consistem em febre, náuseas, vômitos e diarreia. É comum a ocorrência de sintomas semelhantes aos da gripe
- Os fatores de risco associados a um risco aumentado de infecção e gravidade são imunocomprometimento, idade igual ou superior a 70 anos, alcoolismo, terapia com glicocorticoides, doença renal, neoplasia maligna não hematológica, infecção neonatal e gravidez
- Nos hospedeiros normais, a recuperação completa ocorre tipicamente após alguns dias de doença. Durante a gravidez, a listeriose costuma surgir com manifestações gripais e pode regredir de modo espontâneo. Pode ocorrer listeriose grave no terceiro trimestre de gravidez, quando podem ocorrer infecção placentária e transmissão ao feto ou recém-nascido. Os sinais e sintomas de sepse por *Listeria* não são característicos, e as culturas para diagnóstico são fundamentais para o estabelecimento do diagnóstico específico. Os pacientes apresentam febre e mal-estar, que podem evoluir para o choque e a sepse. Os sintomas de meningoencefalite são inespecíficos e podem consistir em sinais de irritação meníngea, alterações do estado mental ou defeitos neurológicos focais (p. ex., ataxia e anormalidades de nervos cranianos e surdez). A disseminação hematogênica direta do parênquima cerebral pode resultar em cerebrite ou abscesso cerebral, que se manifestam mais tipicamente por sintomas semelhantes ao acidente vascular encefálico ou defeitos neurológicos focais.

❑ Achados laboratoriais

Cultura (sangue): trata-se do exame complementar mais confiável; indica-se a cultura do LCS e de amostras de outros tecidos infectados com base na apresentação clínica. O isolamento de *Listeria* de amostras do alimento suspeito exige o uso de técnicas especiais em laboratórios de referência.

Coloração de Gram: a coloração de Gram do LCS só é positiva em cerca de um terço dos pacientes com meningoencefalite, e é ainda menor nas infecções localizadas do SNC. A *Listeria* pode ser incorretamente identificada como *Streptococcus pneumoniae*, difteroides ou, até mesmo, *H. influenzae*.

Achados no LCS: a pleocitose é típica (100 a 10.000 leucócitos/μl). Pode-se observar linfocitose significativa (> 25%) do LCS na contagem diferencial antes de iniciar a antibioticoterapia. A concentração de proteína do LCS

costuma estar moderadamente elevada; o nível de glicose está reduzido em apenas cerca de 40% dos pacientes com infecção do SNC. Os achados no LCS podem levar a um diagnóstico incorreto de infecção viral, sífilis, doença de Lyme ou tuberculose.

Sorologia: Em geral, não tem utilidade para o diagnóstico de listeriose aguda.

INFECÇÃO POR NEISSERIA GONORRHOEAE

❑ Definição

A *Neisseria gonorrhoeae* é um coco gram-negativo moderadamente exigente, que costuma formar pares, com morfologia em "grão de café" característica. As doenças causadas por *N. gonorrhoeae* são quase exclusivamente transmitidas por contato sexual ou por exposição a secreções genitais infectadas. A *Neisseria gonorrhoeae* nunca é considerada como flora normal. Os microrganismos isolados são sempre considerados como representativos de infecção.

❑ Quando suspeitar?

- A gonorreia é uma doença sexualmente transmissível (DST) de adultos. A infecção no recém-nascido pode ser contraída pela exposição a secreções contaminadas durante o parto. A gonorreia em crianças pré-puberais precisa ser investigada como possível indício de abuso sexual
- Os homens com gonorreia apresentam mais comumente uretrite, manifestada por disúria e secreção uretral. Se não for instituída terapia antimicrobiana específica, a resolução espontânea é comum. As complicações consistem em infecção "ascendente" (epididimite e vesiculite seminal, adenite regional, formação de abscesso e estenose uretral) e infecção distante por secreções contaminadas (p. ex., conjuntivite)
- Pode ocorrer gonorreia anorretal e faríngea em homens que fazem sexo com outros homens. As infecções anorretais podem ser assintomáticas; todavia, com frequência, manifestam-se como proctite ou dor retal, com secreção purulenta e defecação dolorosa. A infecção faríngea pode ser assintomática, porém costuma ocorrer como faringite supurativa aguda, com adenopatia regional
- As mulheres com infecção por *N. gonorrhoeae* apresentam, em sua maioria, infecção cervical e uretral. Os sintomas consistem em secreção vaginal e uretral, dor pélvica e sangramento vaginal anormal. As estruturas adjacentes, como as glândulas de Bartholin, podem tornar-se infectadas por disseminação local. Em 10 a 20% das pacientes, ocorre infecção ascendente que resulta em doença inflamatória pélvica (DIP) (p. ex., salpingite, endometrite, abscesso tubo-ovariano e peri-hepatite). A infecção anorretal em mulheres é mais comumente adquirida por autoinfecção (via secreções vaginais infectadas). A DIP aumenta o risco de esterilidade e gravidez tubária. A infecção por *N. gonorrhoeae* durante a gravidez pode resultar em parto prematuro ou aborto espontâneo, corioamnionite e transmissão da infecção (conjuntival ou faríngea) ao recém-nascido.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: a gonorreia pode ser diagnosticada de modo acurado pela coloração de Gram das secreções uretrais de homens sintomáticos. A detecção de diplococos gram-negativos típicos no interior dos leucócitos polimorfonucleares (PMN) confirma o diagnóstico (S/E de aproximadamente 95%). O exame das secreções endocervicais com coloração de Gram pode sustentar um diagnóstico de infecção gonorreica cervical ou anorretal se forem detectadosnumerosos diplococos gram-negativos intracelulares (sensibilidade de aproximadamente 50%); todavia, os esfregaços precisam ser interpretados com cautela, por causa da existência de microrganismos gram-negativos não patogênicos na flora endógena desses locais.

Cultura: trata-se do padrão-ouro para o diagnóstico das infecções não genitais por *N. gonorrhoeae*. Devem-se obter *swabs* das secreções das criptas anais para o diagnóstico da gonorreia anorretal; os *swabs* retais (densamente contaminados por fezes) não devem ser usados. São necessárias culturas para outros tipos de amostras e casos médico-legais (p. ex., abuso sexual infantil e estupro).

Diagnóstico molecular: considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da infecção genital por *N. gonorrhoeae*.

Entre as diversas vantagens do teste com ácido nucleico estão a capacidade de detectar microrganismos não viáveis e a maior sensibilidade, o que possibilita a realização de exame complementar em amostras de urina. Dependendo do ensaio e do tipo de amostra, a S/E é superior a 98%.

INFECÇÃO POR NEISSERIA MENINGITIDIS

❑ Definição

A *Neisseria meningitidis* é um diplococo gram-negativo moderadamente exigente, com morfologia em "grão de café" característica, que pode ser isolada como componente da flora respiratória endógena de indivíduos saudáveis. Na doença meningocócica, a infecção costuma ser transmitida por via respiratória. Nos pacientes suscetíveis, pode ocorrer bacteriemia em consequência da passagem de *Neisseria meningitidis* através da barreira epitelial. É comum a ocorrência de infecção em vários sistemas de órgãos na doença meningocócica.

❑ Quando suspeitar?

As síndromes infecciosas comuns são:

- Meningococcemia: a meningococcemia pode resultar em bacteriemia sustentada e disseminação para outros sistemas de órgãos. Tipicamente, a bacteriemia duradoura está associada a febre, mal-estar e leucocitose. A doença fulminante costuma estar associada à disseminação no SNC e em outros órgãos, à coagulação intravascular disseminada, à insuficiência suprarrenal e à falência de múltiplos órgãos. Deve-se descartar ativamente a possibilidade de meningite pela avaliação clínica e laboratorial dos pacientes com meningococcemia identificada
- Infecção do SNC (meningite e meningoencefalite):
  - Mais de 90% dos adultos com infecções meningocócicas clinicamente significativas apresentam meningite. Em geral, os pacientes com doença do SNC apresentam sinais e sintomas típicos de meningite
  - A apresentação clínica pode ser dominada por sintomas de doença fulminante e falência de múltiplos órgãos. A doença maciça pode estar associada a choque, exantema petequial, púrpura fulminante, necrose gangrenosa das extremidades distais e síndrome de Waterhouse-Friderichsen (3 a 4% dos pacientes).

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: a coloração de Gram do LCS é diagnóstica em 50 a 70% dos pacientes com meningite; é mais provável que a meningite piogênica, cujo esfregaço não revela a presença de bactérias, seja causada por meningococos do que por outras bactérias.

Principais exames laboratoriais: leucocitose (12.000 a 40.000/µl). O exame de urina pode revelar albumina, eritrócitos e glicosúria ocasional. Achados laboratoriais de condições predisponentes, como asplenia (p. ex., anemia falciforme) ou imunodeficiência (p. ex., complemento e imunoglobulina). Podem ser observados achados laboratoriais devido a complicações (p. ex., coagulação intravascular disseminada) e sequelas (p. ex., derrame subdural).

Achados no LCS: contagem acentuadamente elevada de leucócitos (2.500 a 10.000/µl), quase todos PMN; níveis aumentados de proteína (50 a 1.500 mg/dℓ); e nível diminuído de glicose (0 a 45 mg/dℓ).

INFECÇÃO POR PASTEURELLA MULTOCIDA

❑ Definição

A *Pasteurella multocida*, BGN aeróbico exigente, é um componente comum da flora oral endógena de cães e gatos domesticados, bem como de outros animais domesticados e silvestres.

❑ Quando suspeitar?

A infecção manifesta-se habitualmente como celulite ou infecções de feridas associadas a mordeduras ou arranhaduras de gatos. O contato próximo com animais e condições clínicas subjacentes, sobretudo doença hepática e neoplasia maligna, predispõem à infecção. As infecções no local de inoculação são dolorosas, com acentuado eritema e edema. Devido à natureza das mordeduras de gato (feridas penetrantes profundas), infecção dos tecidos moles profundos, artrite séptica e osteomielite constituem complicações comuns. A infecção localizada pode evoluir para a bacteriemia, com disseminação hematogênica para outros sistemas de órgãos, como endocardite e infecções do SNC. A colonização das vias respiratórias superiores predispõe a pneumonia e abscessos pararrespiratórios, como sinusite ou empiema.

❑ Achados laboratoriais

Coloração de Gram: possivelmente, cocobacilos gram-negativos pequenos, que se coram fracamente.

Culturas: os microrganismos isolados crescem bem em SBA (ágar sangue de carneiro) ou em ágar-chocolate incubado com concentração aumentada de CO_2.

INFECÇÃO POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA

❑ Definição

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma BGN não exigente e não fermentadora de glicose, que é intrinsecamente virulenta para os seres humanos. Tem a capacidade de provocar várias infecções localizadas e sistêmicas. Esse microrganismo consegue metabolizar vários substratos e pode ser isolado de numerosos reservatórios ambientais, como fontes de água (p. ex., sifão de esgoto), soluções aquosas, soluções desinfetantes e condensados em respiradores, o que contribui para sua atuação nas infecções hospitalares. A *Pseudomonas aeruginosa* exibe resistência intrínseca e adquirida aos antibióticos comumente utilizados.

❑ Quando suspeitar?

A *Pseudomonas aeruginosa* pode causar infecções na forma de bacteriemia/endocardite e infecção sistêmica em pacientes neutropênicos e na UTI, infecção de feridas por queimadura com sepse, pneumonia crônica em pacientes com fibrose cística (FC), ceratoconjuntivite devido ao uso de soluções contaminadas para lentes de contato e outras infecções oculares, pneumonia hospitalar, osteomielite devido a lesões por perfurantes (prego) ou disseminação hematogênica (sobretudo em usuários de drogas intravenosas), otite externa (orelha de nadador e otite externa maligna) e/ou infecção urinária.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: a *Pseudomonas aeruginosa* cresce bem em meios de cultura de rotina após incubação durante a noite. Recomenda-se o uso de meios seletivos especiais para melhorar o isolamento de *P. aeruginosa* em amostras das vias respiratórias inferiores de pacientes com FC.

Antibiograma: deve-se obter um antibiograma de todos os microrganismos isolados significativos. Esses microrganismos podem desenvolver resistência durante a terapia prolongada com qualquer antibiótico; podem estar indicados testes repetidos dos microrganismos isolados. A constatação de sensibilidade a associações de betalactâmicos e betalactâmicos/betalactamase implica a necessidade de terapia com altas doses para as infecções graves; com frequência, recomenda-se a prescrição de associações de antibióticos.

INFECÇÃO POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS

❑ Definição

Os estafilococos são CGP aeróbicos não exigentes, que formam aglomerados. O gênero *Staphylococcus* é composto de várias espécies, que são responsáveis por infecções humanas. *Staphylococcus aureus* constitui uma causa frequente de infecção piogênica. A doença estafilocócica também pode ser causada pela elaboração de várias toxinas

potentes.

❑ Quando suspeitar?

Staphylococcus aureus é capaz de causar doença em praticamente todos os sistemas de órgãos. As diversas apresentações clínicas da infecção por *S. aureus* são:

- *Pneumonia*: as infecções pulmonares podem ser causadas pela aspiração de microrganismos das vias respiratórias superiores ou por disseminação hematogênica a partir de outro local primário de infecção. A pneumonia por *Staphylococcus aureus* pode representar uma complicação grave de infecção viral (p. ex., sarampo e *influenza*), FC ou doença subjacente debilitante
- *Osteomielite aguda, artrite séptica*: a osteomielite no adulto costuma resultar de extensão direta de uma infecção local, frequentemente no local de ferida cirúrgica ou traumática. A coluna vertebral constitui um local comum de infecção de origem hematogênica. A artrite séptica em adultos costuma ser de origem hematogênica
- *Piomiosite*: a infecção do músculo esquelético por *Staphylococcus aureus* costuma ser causada por traumatismo ou por extensão direta de um local adjacente
- *Bacteriemia e endocardite*: pode ocorrer bacteriemia como complicação de infecção piogênica localizada. É comum haver focos metastáticos de infecção. Em geral, os pacientes apresentam síndromes de sepse aguda, frequentemente com sinais e sintomas causados por infecções localizadas. A endocardite pode ser provocada por invasão das valvas cardíacas durante uma bacteriemia primária ou por microrganismos diretamente introduzidos na corrente sanguínea (p. ex., em casos de cateter intravascular e usuário de drogas injetáveis). Os pacientes com endocardite podem apresentar sinais/sintomas subagudos ou agudos. As valvas cardíacas normais são comumente acometidas. A endocardite por *Staphylococcus aureus* provoca lesão rápida e grave das valvas, o que ocasiona insuficiência cardíaca mecânica aguda (p. ex., ruptura das cordas tendíneas, perfuração de valva e insuficiência valvar), além dos efeitos fisiológicos da infecção grave. É comum a observação de estigmas típicos da endocardite (p. ex., lesões de Janeway, hemorragias subungueais e manchas de Roth)
- *Intoxicação alimentar*: a intoxicação alimentar estafilocócica é causada pela ingestão de alimento contaminado por cepas de *S. aureus* produtoras de enterotoxina. Os sinais e sintomas, como dor abdominal em cólica, náuseas, vômitos e diarreia, ocorrem precocemente (2 a 6 h após a ingestão). Os pacientes tornam-se sintomáticos por 8 a 10 h após o início da doença. A hidratação agressiva constitui a base da terapia. Nos EUA, os surtos suspeitos de gastrenterite transmitida por alimentos precisam ser notificados aos serviços estaduais de saúde pública
- *Impetigo*: trata-se de uma infecção cutânea superficial, que costuma acometer a face. O impetigo é observado mais frequentemente em lactentes. O exantema caracteriza-se por máculas vermelhas que evoluem para vesículas, as quais podem liberar um líquido seroso cor de mel antes de secar. Na maioria dos casos, o impetigo é provocado por *S. aureus*
- *Meningite*: pode ocorrer infecção do SNC pelo *S. aureus* em feridas traumáticas ou cirúrgicas, por meio de disseminação hematogênica a partir de outro local de infecção primária, ou por contaminação de um dispositivo de monitoramento de pressão intraventricular ou outro corpo estranho. Os sinais e sintomas assemelham-se àqueles causados por outros patógenos
- *Síndrome do choque tóxico (SCT)*: tal síndrome é causada pela ação da toxina 1 (ou toxina relacionada da SCT), um superantígeno pirogênico elaborado por uma cepa colonizadora de *S. aureus*. Observe que várias outras espécies, como *Streptococcus* do grupo A, podem produzir toxinas semelhantes, que provocam uma apresentação clínica idêntica. Os pacientes apresentam agudamente congestão vascular, aumento da permeabilidade dos capilares e diminuição da resistência periférica. Observa-se o desenvolvimento de hipotensão e hipoxia tecidual em consequência da perda do volume sanguíneo intravascular. Síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA) e coagulação intravascular disseminada são complicações comuns em pacientes com doença grave. A SCT estafilocócica é caracterizada por febre superior a 38,9°C, exantema macular difuso, descamação e hipotensão (pressão arterial sistólica igual ou inferior a 90 mmHg

em adultos).

O diagnóstico é possível quando são observados sinais e sintomas de doença em três sistemas de órgãos (muscular, GI, fígado, medula óssea, SNC, rim, pele/mucosas). A presença de SCT é provável quando cinco sistemas de órgãos estão acometidos, e o diagnóstico é confirmado se houver comprometimento de todos os seis sistemas de órgãos.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: nas infecções piogênicas, a coloração de Gram revela habitualmente vários CGP em agregados, com resposta vigorosa dos PMN.

Cultura: o *Staphylococcus aureus* cresce em meios de cultura convencionais após incubação durante a noite. Nos pacientes com bacteriemia, a persistência de hemoculturas positivas 72 a 96 h após a instituição da terapia antimicrobiana apropriada constitui um preditor de recuperação complicada e indica a necessidade de tratamento prolongado.

Antibiograma: deve ser realizado nos *S. aureus* isolados, visto que é comum haver resistência aos principais agentes terapêuticos; a resistência ou a sensibilidade intermediária à vancomicina são incomuns, porém foram bem identificadas.

INFECÇÃO POR STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

❑ Definição

A *Stenotrophomonas maltophilia* é um BGN não fermentador de glicose comumente isolado em laboratórios clínicos. Esses microrganismos podem colonizar várias fontes hospitalares e ambientais, que atuam como reservatório para a colonização e a infecção nos seres humanos.

❑ Quando suspeitar?

Já foi relatada a ocorrência de infecções por *Stenotrophomonas maltophilia* em todos os sistemas orgânicos; todavia, a maioria das infecções é observada em pacientes com algum tipo de defeito imune inato ou adquirido. Os microrganismos isolados de amostras de pacientes devem ser cuidadosamente analisados quanto à sua importância clínica, visto que a *S. maltophilia* pode ser isolada como componente da flora endógena ou contaminante. A infecção verdadeira por *S. maltophilia* está associada a taxa aumentada de mortalidade. As síndromes típicas são as seguintes:

- *Infecção das vias respiratórias inferiores*: a *S. maltophilia* é mais comumente isolada de amostras respiratórias e causa, aproximadamente, 5% das pneumonias hospitalares, sobretudo em pacientes intubados com exposição prévia significativa a antibióticos de amplo espectro
- *Bacteriemia*: a bacteriemia por *Stenotrophomonas maltophilia* é mais comumente hospitalar e causada por cateteres de demora ou outro local de infecção primária
- *Infecções de feridas*: a *S. maltophilia* é uma causa relativamente comum de infecções de feridas traumáticas e dos tecidos moles. Já foi descrita a ocorrência de celulite metastática em pacientes oncológicos com neutropenia.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: a *S. maltophilia* cresce bem em meios laboratoriais de rotina após a sua incubação durante a noite.

Antibiograma: com poucas exceções, as penicilinas (inclusive associações de betalactâmicos/betalactamases), as cefalosporinas, as quinolonas e os aminoglicosídios não são efetivos para as infecções causadas por *S. maltophilia*. O SMX/TMP constitui o tratamento de escolha; outros fármacos são ceftazidima, cloranfenicol, levofloxacino, minociclina ou ticarcilina-clavulanato.

INFECÇÃO POR STREPTOCOCCUS AGALACTIAE (GRUPO B)

❑ Definição

O *Streptococcus agalactiae* (SGB) é um CGP não exigente, que cresce em meios de cultura de rotina, em condições aeróbicas ou anaeróbicas. A coloração revela CGP que formam cadeias de comprimento moderado. O SGB é um componente da flora GI e vaginal de adultos saudáveis, que atua como reservatório primário de infecção. Aproximadamente 25% das gestantes são portadoras retovaginais intermitentes. A profilaxia do recém-nascido, com base nos resultados de triagem do estado de portador com 35 a 37 semanas de gestação, resultou em declínio significativo na taxa de infecções neonatais por SGB. O acometimento de adultos é cada vez maior na doença por SGB.

❑ Quando suspeitar?

- Doença no adulto: infecção urinária e bacteriemia constituem as manifestações mais comuns da infecção por SGB em adultos, embora qualquer sistema orgânico possa ser acometido. Gravidez, idade avançada e condições clínicas subjacentes significativas (p. ex., cirrose, diabetes melito e neoplasia maligna) constituem fatores de risco para a aquisição da doença por SGB em adultos
- Doença neonatal e perinatal: a colonização vaginal no fim da gestação pode resultar em infecção neonatal, seja por infecção intrauterina ascendente após ruptura das membranas, seja em consequência de exposição durante a passagem pelo canal do parto. Os fatores de risco são ruptura prolongada das membranas, amnionite e bacteriemia materna.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: o SGB cresce bem em meios de cultura de rotina, com incubação em condições aeróbicas; as culturas seletivas melhoram a detecção de amostras provavelmente contaminadas com flora endógena. A maioria das cepas apresenta beta-hemólise em ágar sangue de carneiro (SBA). A coloração de Gram revela cocos gram-positivos que formam cadeias de comprimento moderado.

Atualmente, o CDC e o American College of Obstetrics and Gynecology recomendam que as decisões quanto a um tratamento antimicrobiano profilático para a prevenção da infecção neonatal por SGB sejam baseadas em culturas para detecção do estado de portador de SGB materno. Ver Triagem por cultura vaginal-retal de *Streptococcus* do grupo B, no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*, para recomendações sobre a detecção do estado de portador de SGB em mulheres grávidas.

Antibiograma: os SGB isolados são previsivelmente sensíveis à penicilina e aos antibióticos relacionados, fármacos de escolha para essas infecções. Deve-se efetuar um teste de sensibilidade (antibiograma) do SGB para outros agentes, quando os pacientes apresentam alergia às penicilinas.

Detecção de antígenos: dispõe-se de testes de aglutinação comercialmente para SGB para detecção direta desse microrganismo e de outros patógenos do SNC em amostras de LCS, soro e urina. A sensibilidade relatada desses ensaios variou de fraca a boa, e as reações falso-positivas são bem documentadas. Em um estudo clínico, foi constatado que o tratamento clínico de pacientes não foi afetado pelos resultados desses testes de antígenos. Não se recomenda o teste de antígenos bacterianos para a detecção preliminar de patógenos do SNC.

Diagnóstico molecular: dispõe-se de um teste de reação da cadeia da polimerase aprovado pela FDA para a detecção do SGB em amostras retovaginais ou em culturas enriquecidas.

INFECÇÃO POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

❑ Definição

O *Streptococcus pneumoniae* é um CGP não exigente que cresce em meios de cultura de rotina em condições aeróbicas ou anaeróbicas. A coloração mostra CGP em pares e formando cadeias curtas. O *Streptococcus pneumoniae* é um componente comum da flora endógena das vias respiratórias superiores de seres humanos saudáveis (aproximadamente 10%), que atua como fonte para a maioria das infecções. O estado de portador pode ser transitório. A doença pode ser de origem endógena ou exógena.

❑ Quando suspeitar?

- A maioria das infecções graves ocorre em crianças e idosos. As condições subjacentes, como DM, AIDS, alcoolismo e doença pulmonar crônica, aumentam o risco de infecção. A infecção viral atual ou recente do sistema respiratório também predispõe à infecção por *S. pneumoniae*
- As vias respiratórias superiores constituem a fonte mais comum de microrganismos infectantes. O *Streptococcus pneumoniae* pode provocar infecção em qualquer sistema orgânico, habitualmente em consequência de disseminação bacteriêmica a partir do local de infecção primária. As infecções comuns são as seguintes:
  - *Infecções do sistema respiratório*, como pneumonia (contraída na comunidade), otite média e sinusite: início abrupto de febre e calafrios com tosse e produção de escarro purulento. A doença grave pode levar a insuficiência respiratória, sepse e morte
  - *Bacteriemia*: o *Streptococcus pneumoniae* é um patógeno significativo na etiologia da bacteriemia e da sepse. A bacteriemia pode ocorrer secundariamente a um local de infecção primária (p. ex., otite média em crianças e pneumonia em adultos), ou pode constituir a infecção primária
  - *Meningite*: o *Streptococcus pneumoniae* é uma das causas mais comuns de meningite bacteriana em todos os grupos etários. A disseminação hematogênica representa a via mais comum de infecção, porém a invasão direta a partir dos seios paranasais infectados também foi bem documentada. A fratura da base do crânio pode causar meningite recorrente por *S. pneumoniae*.

❑ Achados laboratoriais

Coloração de Gram: a coloração de Gram típica do escarro de pacientes com pneumonia pneumocócica revela diversos PMN e CGP em formato de lanceta em pares (diplococos).

Cultura: o *Streptococcus pneumoniae* cresce em meios de cultura de rotina após incubação durante a noite, porém pode perder sua viabilidade após ou durante o transporte ou armazenamento. A cultura de uma amostra de escarro para isolamento do *S. pneumoniae* apresenta sensibilidade de, aproximadamente, 45% em pacientes com pneumonia contraída na comunidade. As hemoculturas aumentam a detecção em pacientes com pneumonia em estado crítico; as hemoculturas são positivas em, aproximadamente, 25% dos pacientes não tratados. São encontrados microrganismos nos derrames pleurais de cerca de 15% dos pacientes. O *Streptococcus pneumoniae* constitui uma causa bem documentada de peritonite bacteriana espontânea em pacientes com cirrose alcoólica; a inoculação do líquido peritoneal diretamente em meios de hemocultura à cabeceira do paciente melhora o isolamento, em comparação com culturas efetuadas em meios sólidos no laboratório.

Antibiograma: o teste de sensibilidade a antibióticos deve ser realizado nos microrganismos isolados.

Detecção do antígeno na urina: dispõe-se de um teste de antígeno para a detecção direta do *S. pneumoniae* como auxiliar no diagnóstico das infecções respiratórias por *S. pneumoniae*. Ver Teste de antígeno urinário de *Streptococcus pneumoniae*, no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*, para informações mais detalhadas.

INFECÇÃO POR STREPTOCOCCUS PYOGENES (GRUPO A)

❑ Definição

Os *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* do grupo A, SGA) isolados são CGP não exigentes, que crescem em meios de cultura de rotina em condições aeróbicas ou anaeróbicas. A coloração revela CGP que formam cadeias de comprimento moderado. Os SGA colonizam as vias respiratórias superiores e a pele, e as infecções nesses locais constituem as manifestações mais comuns de doença por SGA. As infecções piogênicas invasivas são comumente causadas por SGA; foram descritas infecções em todos os sistemas de órgãos. Além das infecções primárias, os SGA podem causar superinfecções clinicamente significativas (p. ex., pneumonia por SGA complicando a influenza e celulite por SGA complicando a varicela). As infecções causadas por SGA podem resultar em complicações supurativas, sequelas não supurativas imunomediadas e doença mediada por toxinas.

As doenças causadas por SGA são as seguintes:

- *Faringite*: ver o Capítulo 8, *Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos*
- *Celulite e infecções de tecidos moles*: o impetigo consiste em uma erupção cutânea vesicular superficial, que costuma acometer crianças. As vesículas evoluem para pústulas, que se rompem e formam crostas no decorrer da semana seguinte. A erisipela é uma infecção de tecidos moles, que acomete mais frequentemente adultos e que se manifesta com febre e áreas edematosas e eritematosas de inflamação com bordas bem demarcadas, habitualmente na face. Os SGA também podem causar celulite no tecido que circunda feridas ou traumatismo infectados
- *Febre reumática aguda:* trata-se de uma complicação não supurativa que ocorre após faringite por SGA (2 a 5 semanas). As manifestações comuns consistem em cardite, coreia, eritema marginado, poliartrite e nódulos subcutâneos
- *GN pós-estreptocócica (GNPE) aguda*: a GN aguda é uma complicação não supurativa que ocorre após faringite por SGA (> 10 dias) ou infecções cutâneas por SGA (3 a 6 semanas). Os sinais/sintomas clínicos consistem em cefaleia, mal-estar, fadiga, edema, hipertensão e encefalopatia
- *Síndrome semelhante ao choque tóxico por estreptococos do grupo A*: esse distúrbio pode surgir em pacientes infectados por cepas de SGA que têm a capacidade de elaborar exotoxinas pirogênicas estreptocócicas. Com frequência, a síndrome é precedida de sinais/sintomas inespecíficos (febre, calafrios, mal-estar). Pode haver sinais/sintomas proeminentes no local das infecções primárias. A doença evolui para choque e falência de múltiplos órgãos.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: os SGA crescem bem em meios de cultura de rotina incubados em condições aeróbicas ou anaeróbicas; as culturas seletivas melhoram a detecção das amostras provavelmente contaminadas com flora endógena. A maioria das cepas apresenta beta-hemólise em SBA. A coloração de Gram revela cocos gram-positivos, que formam cadeias de comprimento moderado.

Antibiograma: os *Streptococcus* do grupo A isolados são previsivelmente sensíveis às penicilinas e aos antibióticos relacionados, que constituem os fármacos de escolha para essas infecções. Nos pacientes alérgicos às penicilinas, deve-se efetuar um teste de sensibilidade do SGA para outros antibióticos.

Sorologia: não é recomendada para o diagnóstico da infecção aguda por SGA, mas pode ser útil para o diagnóstico de infecção ocorrida no passado recente em pacientes com sinais/sintomas de GN ou febre reumática. Vários ensaios específicos são de grande utilidade para a detecção de anticorpos contra SGA. Ver: Estreptozima, anticorpos antiestreptocócicos, antiestreptolisina O [ASO], anti-DNase [ADB] no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*.

- *Antiestreptolisina O (ASO)*: a pesquisa do anticorpo ASO constitui o teste padronizado e mais comumente utilizado para o diagnóstico de infecção pregressa por SGA. A resposta humoral é vigorosa após infecção das vias respiratórias superiores: aparecem anticorpos detectáveis, aproximadamente, 1 semana após a infecção aguda, e esses anticorpos alcançam títulos máximos dentro de 3 a 6 semanas após a infecção aguda. Entretanto, as infecções cutâneas (impetigo, pioderma) não estimulam uma boa resposta de ASO, de modo que esse ensaio não é recomendado para a avaliação de pacientes após infecções cutâneas. Existem várias causas para a obtenção de resultados falso-positivos, como mieloma múltiplo, hipergamaglobulinemia, fator reumatoide ou infecção por *Streptococcus* dos grupos C ou G
- *Anti-DNase B*: o ensaio para anti-DNase B é mais útil para a avaliação de pacientes com febre reumática aguda ou com glomerulonefrite após impetigo, pioderma ou outra infecção cutânea. Os títulos de anticorpos costumam ser detectados cerca de 2 semanas após a infecção aguda e alcançam seu máximo 6 a 8 semanas após a infecção. Os fatores que produzem títulos falso-positivos de ASO não afetam o teste de anti-DNase B, porém podem ser observados resultados falso-positivos do anti-DNase B na pancreatite hemorrágica aguda
- *Estreptozima*: esse ensaio baseia-se na aglutinação dos eritrócitos recobertos por diversos antígenos de SGA. Os reagentes não foram bem padronizados, de modo que foi identificada uma variação entre os lotes, tanto na sua sensibilidade quanto na sua especificidade, o que limita o valor desse exame.

Detecção rápida de SGA: o *swab* de garganta para o teste de antígeno direto rápido do SGA tem sensibilidade de 70 a 90%, em comparação com a cultura em SBA; a especificidade é de, aproximadamente, 95%. O teste do antígeno pode fornecer resultados em alguns minutos; todavia, recomenda-se a realização de culturas em crianças quando o teste do antígeno é negativo. A obtenção de um resultado positivo no teste de antígeno significa que o paciente apresenta faringite por SGA ou é portador desse microrganismo.

Diagnóstico molecular: a sensibilidade do teste direto para estreptococos do grupo A Gen-Probe® é de 89 a 95%, com especificidade de > 97%. A sensibilidade do ensaio por reação da cadeia da polimerase em tempo real LightCycler Strep-A® é de, aproximadamente, 93%, com especificidade de cerca de 98%. A alta sensibilidade desses ensaios moleculares para a detecção da faringite por SGA torna desnecessária a cultura de amostras negativas no ensaio direto.

Principais exames laboratoriais: em pacientes com GNPE, ocorrem tipicamente achados anormais no exame de urina (eritrócitos, leucócitos e cilindros), anemia, diminuição do complemento total e C3 e/ou aumento da VHS.

INFECÇÕES POR BURKHOLDERIA

❑ Definição

As espécies de *Burkholderia* são BGN não exigentes e não fermentadores de glicose. *Burkholderia pseudomallei* e *Burkholderia cepacia* são as espécies mais comumente associadas à doença humana. A *Burkholderia pseudomallei* apresenta uma incidência bastante restrita e geograficamente limitada; nos EUA, a infecção primária é incomum. A *Burkholderia cepacia* foi isolada de várias fontes ambientais.

A *Burkholderia mallei* (um patógeno primário de cavalos) e a *B. pseudomallei* foram classificadas pelo CDC como agentes potenciais de bioterrorismo. A notificação é compulsória tão logo haja suspeita ou confirmação de infecção por *B. mallei* ou *B. pseudomallei*.

❑ Quando suspeitar?

A *Burkholderia pseudomallei* causa melioidose, uma infecção de distribuição geográfica limitada. A doença é restrita, em grande parte, ao Sudeste Asiático e ao norte da Austrália. O contato direto com solo ou água contaminados ou sua inalação constituem o modo mais comum de transmissão. As infecções são, em sua maioria, assintomáticas, ou minimamente sintomáticas com uma síndrome semelhante à *influenza*; todavia, podem manifestar-se como doença aguda ou crônica, como pneumonia, infecções da pele e dos tecidos moles, infecções supurativas crônicas e bacteriemia.

A *B. cepacia* emergiu como patógeno significativo, causando principalmente doença em pacientes com FC e com doença granulomatosa crônica. Nos pacientes com FC, a colonização do sistema respiratório pode estar associada a rápido declínio da função pulmonar e aumento da taxa de mortalidade no ano subsequente à aquisição.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: *B. pseudomallei* ou *B. mallei* podem ser isoladas por cultura bacteriana de rotina, porém exigir um tempo de incubação adicional. Devem ser utilizados meios seletivos para o isolamento de *B. cepacia* de amostras das vias respiratórias inferiores coletadas de pacientes com FC.

Antibiograma: a *Burkholderia cepacia* exibe resistência intrínseca aos aminoglicosídios, porém costuma ser sensível ao SMX/TMP.

INFECÇÕES POR CHLAMYDIA E CHLAMYDOPHILA

❑ Definição

As espécies de *Chlamydia* e *Chlamydophila* são patógenos bacterianos intracelulares obrigatórios.

❑ Quando suspeitar?

As Chlamydiaceae são responsáveis por várias síndromes distintas, como:

- *Infecção do sistema genital por Chlamydia*. A *Chlamydia trachomatis* constitui a causa mais comum de infecções bacterianas sexualmente transmitidas em países industrializados; as sorovariantes D a K são responsáveis por essas infecções genitais. As sorovariantes L1 e L2 (como as variantes a e b) e L3 são responsáveis pelo linfogranuloma venéreo (LGV), uma DST sistêmica mais comumente encontrada nos países em desenvolvimento.

As infecções por *C. trachomatis* sexualmente transmitidas são, em sua maioria, assintomáticas, o que contribui para sua disseminação. As manifestações clínicas comuns consistem em uretrite, cervicite mucopurulenta, infecções ascendentes, condições do sistema genital feminino (DIP, endometrite, salpingite, síndrome de peri-hepatite), infecção do sistema genital masculino (epididimite), conjuntivite (sem formação de tecido cicatricial) e proctite. As complicações da infecção genital por *C. trachomatis* podem envolver fibrose das tubas uterinas, infertilidade e gravidez ectópica. A infecção materna por *C. trachomatis* por ocasião do parto pode resultar em infecção neonatal, que tipicamente se manifesta como conjuntivite ou pneumonia. A conjuntivite de inclusão aguda sem formação de tecido cicatricial ocorre em 18 a 50% dos recém-nascidos cujas mães tinham infecção genital não tratada.

- *Tracoma*: o tracoma refere-se à conjuntivite crônica por *C. trachomatis*, habitualmente causada pelas sorovariantes A, B1, B2 e C. A infecção resulta em cicatrizes da córnea e, nos estágios avançados, em cegueira
- *Infecções pulmonares por Chlamydophila (Chlamydophila pneumoniae* e *Chlamydophila psittaci)*: a *C. pneumoniae* está mais comumente associada às infecções das vias respiratórias inferiores e superiores (p. ex., pneumonia, bronquite e sinusite). Esse patógeno foi implicado em uma minoria (aproximadamente 15%) de casos de pneumonia contraída na comunidade.

A infecção por *Chlamydophila psittaci* causa psitacose. As aves constituem o reservatório natural desse microrganismo; as formas infecciosas podem permanecer viáveis no ambiente por longos períodos de tempo. A infecção humana é facilmente transmitida por inalação de microrganismos infecciosos diretamente eliminados de aves ou de organismos em seu ambiente. Em geral, os pacientes apresentam sinais/sintomas inespecíficos de infecção aguda, como doença semelhante à *influenza*: febre, cefaleia intensa, hepatomegalia, esplenomegalia e sinais/sintomas GI. Pode haver desenvolvimento de pneumonite crônica.

❑ Achados laboratoriais

Testes moleculares: os NAAT são considerados o padrão-ouro para o diagnóstico das infecções genitais por *C. trachomatis*. Dispõe-se de *kits* aprovados pela FDA para amostras endocervicais, de urina e uretra, bem como para amostras de Papanicolaou em base líquida. A sensibilidade relatada para os NAAT varia de, aproximadamente, 90 a 97%; a especificidade é de > 99%. Já foram descritos NAAT para a detecção de *C. pneumoniae* e *C. psittaci*, porém não se dispõe de *kits* aprovados pela FDA, e seu desempenho ainda não foi claramente definido.

Cultura: o isolamento de *C. trachomatis* em cultura ainda é uma importante técnica para o diagnóstico de infecções não genitais e é considerado como padrão para evidências em situações médico-legais, como estupro e abuso infantil. Para um isolamento ótimo, é de suma importância coletar amostras que contenham células do hospedeiro infectadas por clamídias e transportá-las em condições que mantenham a viabilidade dos microrganismos. Para a detecção de infecções genitais, a sensibilidade da cultura tecidual é de, aproximadamente, 65 a 85%, com especificidade de quase 100%.

Detecção direta: dispõe-se de *kits* de coloração por AFD para a detecção direta de *C. trachomatis* em amostras genitais. As lâminas exigem exame por um laboratorista experiente, e as lâminas precisam ser cuidadosamente examinadas para assegurar uma coleta adequada da amostra (ou seja, presença de células epiteliais colunares). Em condições ideais, a sensibilidade do AFD é de, aproximadamente, 60 a 80%, com especificidade de > 98%. Em 50% dos pacientes com conjuntivite causada por *C. trachomatis*, são observadas inclusões intracitoplasmáticas típicas nas células epiteliais em esfregaços de raspado da conjuntiva corados pelo método de Giemsa.

Detecção por EIA: dispõe-se, comercialmente, de diversos *kits* de EIA para o diagnóstico de infecção genital por *C. trachomatis*. A sensibilidade relatada é de, aproximadamente, 60% para as infecções do colo uterino. A especificidade relatada é alta, porém há possíveis reações falso-positivas nos testes com base na detecção do lipopolissacarídio de *C. trachomatis*.

Sorologia: as provas sorológicas não são úteis para o diagnóstico de infecção genital aguda causada por *C. trachomatis*. As provas sorológicas podem ser úteis para identificar o diagnóstico de psitacose, LGV e infecções do sistema respiratório.

- Os *ensaios de fixação do complemento* (*FC*) têm como alvo a resposta ao lipopolissacarídio (LPS) comum a todos os membros da família Chlamydiaceae, de modo que os resultados positivos precisam ser interpretados no contexto da doença. O ensaio de FC é mais valioso para detecção de linfogranuloma venéreo (LGV), com títulos iguais ou superiores a 256 sendo considerados diagnósticos
- Os *ensaios de microimunofluorescência* (*MIF*) mostram-se úteis para o diagnóstico de infecção pulmonar neonatal, visto que possibilitam a detecção específica de IgM e IgG. Um título de IgM igual ou superior a 1:32 corrobora o diagnóstico. No LGV, um título de IgG igual ou superior a 1:128 proporciona um forte suporte para o diagnóstico. A infecção por *Chlamydophila pneumoniae* pode ser identificada por uma elevação de quatro vezes nos títulos entre as amostras de fase aguda e de fase convalescente, com título de IgM igual ou superior a 1:16 ou título de IgG igual ou superior a 1:512
- Foram desenvolvidos *ensaios de EIA*, com base em peptídios sintéticos, para simplificar o procedimento tecnicamente trabalhoso da MIF. Em geral, a comparação com os resultados do ensaio de MIF é favorável.

INFECÇÕES POR ENTEROCOCOS

❑ Definição

As espécies de *Enterococcus* são CGP aeróbicos que formam pares e cadeias curtas. As espécies de *Enterococcus* são componentes universais da flora endógena da parte inferior do sistema digestório nos seres humanos saudáveis. É comum a colonização da mucosa urogenital. Os enterococos são moderadamente virulentos, porém os mecanismos envolvidos não estão claramente elucidados.

Os enterococos podem demonstrar resistência intrínseca e adquirida aos antibióticos, inclusive à vancomicina. Essa característica é, pelo menos parcialmente, responsável pela emergência de enterococos como patógenos hospitalares significativos. *Enterococcus faecalis* e *E. faecium* são as espécies mais comumente associadas à infecção humana.

❑ Quando suspeitar?

Os enterococos podem causar infecção em praticamente todos os sistemas de órgãos; as infecções comuns consistem em infecção urinária, bacteriemia, endocardite, infecções intra-abdominais e infecções de feridas. Os pacientes hospitalizados que são portadores retais de enterococos resistentes a vancomicina (VRE) podem transmitir esses patógenos a outros pacientes que podem correr alto risco de infecção invasiva por VRE.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: os microrganismos isolados crescem em 24 a 48 h em meios de cultura para isolamento de CGP em condições padrão de incubação. O antibiograma precisa ser realizado para microrganismos isolados clínicos significativos.

INFECÇÕES POR HAEMOPHILUS

❑ Definição

As espécies de *Haemophilus* são cocobacilos gram-negativos exigentes, responsáveis por várias síndromes infecciosas. Trata-se de componentes comuns da flora endógena da boca e das vias respiratórias superiores. A maioria das espécies respiratórias tem virulência limitada e capacidade de causar doença apenas quando as defesas normais do hospedeiro estão comprometidas. As cepas do *Haemophilus influenzae* podem ser encapsuladas (sorotipos a, b, c, d, e e f). O material capsular do sorotipo b é um fator de virulência, que é responsável pela capacidade de *H. influenzae* do tipo b (Hib) de causar infecções invasivas graves. A *Haemophilus ducreyi* provoca

uma DST, o cancroide.

❑ Quando suspeitar?

As infecções por *Haemophilus* manifestam-se, em sua maioria, como infecções localizadas das estruturas pararrespiratórias, como sinusite ou otite média. A sinusite aguda manifesta-se habitualmente por congestão nasal com secreção purulenta, que pode ser unilateral. Ver a discussão sobre sinusite, no Capítulo 8, *Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos*.

O *Haemophilus influenzae* pode causar pneumonia lobar aguda, porém a doença das vias respiratórias inferiores manifesta-se mais comumente como bronquite nos pacientes com doença pulmonar subjacente. Tipicamente, esses pacientes apresentam tosse improdutiva, sibilos e dispneia progressiva. Nesses pacientes, a infecção por *Haemophilus* pode causar deterioração significativa das provas de função pulmonar, hipoxemia e dispneia. Os pacientes podem apresentar febre baixa.

A epiglotite, que consiste em celulite das estruturas supraglóticas, é manifestação potencialmente fatal da infecção por Hib. O tecido pode ser diretamente invadido por microrganismos da parte posterior da faringe ou em consequência de bacteriemia. Tipicamente, observa-se a ocorrência de febre de início abrupto, mal-estar, faringite intensa e disfagia. Ocorrem dispneia, estridor inspiratório e sialorreia com a evolução para a doença grave, causada pela obstrução das vias respiratórias em consequência do edema do tecido supraglótico. As tentativas de coletar amostras com *swab* para cultura podem estimular obstrução aguda, de modo que estão contraindicadas antes de assegurar proteção para as vias respiratórias. As radiografias (incidência lateral) da região hipofaríngea revelam edema da epiglote. As hemoculturas revelam comumente *H. influenzae*.

As cepas encapsuladas, sobretudo do tipo b, podem causar meningite ou doença invasiva. A cultura e a análise do sangue e do LCS devem ser realizadas para estabelecer o diagnóstico. Outras infecções localizadas associadas à doença bacteriêmica são artrite séptica, osteomielite e celulite. A celulite bucal e a periorbital têm sido associadas, mas não de modo exclusivo, à infecção por Hib. A celulite bucal caracteriza-se por inchação da bochecha, com coloração vermelha intensa. A celulite periorbital exibe sinais e sintomas de acúmulo de pus nos tecidos orbitais e coloração púrpura característica das pálpebras e da pele que circunda o olho acometido. *Haemophilus influenzae* também pode causar conjuntivite aguda e endoftalmite. *H. influenzae* do biogrupo *aegyptius* foi implicada na conjuntivite e na febre purpúrica brasileira, uma síndrome de bacteriemia com febre e hipotensão, exantema purpúrico, vômitos e dor abdominal.

Haemophilus ducreyi provoca cancroide, uma DST/IST ulcerativa que ocorre principalmente em regiões tropicais. A doença manifesta-se por múltiplas úlceras genitais e perianais. Diferentemente do cancro da sífilis, as úlceras do cancroide são dolorosas e apresentam bordas anfractuosas, com endurecimento mínimo. A adenopatia inguinal é comum e pode evoluir para bubões com drenagem. À semelhança de outras doenças ulcerativas genitais, o cancroide aumenta o risco de transmissão da infecção pelo HIV.

❑ Achados laboratoriais

Coloração de Gram: o diagnóstico de infecção por *Haemophilus* depende principalmente da coloração de Gram e da cultura de amostras infectadas. A coloração de Gram revela pequenos bacilos gram-negativos pleomórficos que se coram fracamente; pode haver formação de alguns pares ou pequenas formas filamentosas.

Cultura: as espécies de *Haemophilus* são exigentes, porém são eficientemente isoladas em ágar-chocolate ou em meios de hemocultura de rotina. As culturas positivas das vias respiratórias superiores precisam ser interpretadas com cautela, visto que as espécies de *Haemophilus*, incluindo as cepas encapsuladas, são componentes comuns da flora endógena. As amostras para o diagnóstico de cancroide devem ser coletadas a partir da margem e da base solapada de úlceras recentes. É difícil isolar *H. ducreyi* por cultura, o que exige meios enriquecidos especializados que devem ser inoculados à cabeceira do paciente.

Detecção de antígeno (para a detecção do Hib em amostras de LCS, soro ou urina): não se recomenda a pesquisa de antígeno, visto que raramente contribui para o manejo clínico dos pacientes.

INFECÇÕES POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE E UREAPLASMA UREALYTICUM

❑ Definição

As espécies de *Mycoplasma* e *Ureaplasma* são microrganismos com deficiência de parede celular. As células são circundadas por uma membrana celular de 3 camadas. São os menores patógenos humanos de vida livre.

❑ Quando suspeitar?

- O *Mycoplasma pneumoniae* constitui uma causa significativa de pneumonia contraída na comunidade, que tipicamente se manifesta por sinais/sintomas das vias respiratórias superiores e traqueobronquite. Os sinais/sintomas extrapulmonares são presumivelmente causados por uma resposta autoimune à infecção pulmonar primária. As manifestações extrapulmonares consistem em artrite, anemia hemolítica e doenças neurológicas (meningoencefalite, paralisia de nervos cranianos, paralisia ascendente e mielite transversa)
- O *Ureaplasma urealyticum* pode ser detectado na flora da mucosa genital de adultos saudáveis, porém há evidências que associam esse microrganismo a infecções do sistema genital e infecções neonatais. As infecções são epididimite, infecções neonatais (pneumonia, bacteriemia), uretrite não gonocócica e orquite.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: devido à ausência de parede celular rígida, o *M. pneumoniae* e o *U. urealyticum* não são corados pelo método de Gram. Um corante para DNA, como o laranja de acridina, pode revelar esses microrganismos no tecido infectado.

Cultura: a cultura dos microrganismos a partir de amostras de escarro, da nasofaringe ou de outras amostras infectadas apresenta boa sensibilidade, porém exige técnicas de cultura especiais, que não estão amplamente disponíveis.

Teste molecular: dispõe-se de um ensaio aprovado pela FDA para *M. pneumoniae*.

Sorologia: já foram descritas provas sorológicas para *M. pneumoniae* e *U. urealyticum*. Os métodos de EIA são mais usados e proporcionam uma boa sensibilidade e especificidade. A detecção acurada pode exigir a realização do teste em amostras tanto da fase aguda quanto da fase convalescente, sobretudo nos adultos. Os EIA foram adaptados para a detecção de IgM específica.

O nível de IgM aumenta na primeira semana, alcança seu valor máximo em 3 a 5 semanas e começa diminuir em 4 a 6 meses, mas pode persistir por ≤ 1 ano. A interpretação de infecção aguda baseia-se em uma reação positiva da IgM e, portanto, deve ser feita com cautela. A detecção de IgM (título > 1:64) ou uma elevação de quatro vezes nos títulos de IgG indicam infecção recente. A IgG alcança seu valor máximo em, aproximadamente, 5 semanas após a infecção aguda. O achado de IgG é incomum na primeira semana de infecção – daí ser recomendado repetir o exame em amostra de soro da fase convalescente. Os títulos de IgG aumentam por vários anos após a infecção aguda.

Principais exames laboratoriais: os pacientes podem exibir sinais inespecíficos de inflamação (leucocitose discreta, aumento da VHS) nos exames de laboratório de rotina. Podem ser observadas crioaglutininas (aglutinação de eritrócitos Rh-negativos do tipo O a 4°C) em aproximadamente 50% dos pacientes com infecção por *M. pneumoniae*. Todavia, as crioaglutininas não são específicas, e esse teste não é recomendado para o diagnóstico de infecção por *M. pneumoniae*.

INFECÇÕES POR SALMONELLA E SHIGELLA

Ver Capítulo 10, *Doenças do Sistema Digestório*.

TREPONEMATOSE | SÍFILIS

❑ Definição

A sífilis é uma doença crônica causada por infecção pelo espiroqueta *Treponema pallidum*, uma bactéria espiralada que não cresce em culturas. A sífilis tem distribuição mundial. O *Treponema pallidum* é um patógeno obrigatório dos seres humanos, e não existe nenhum animal ou reservatório conhecido que atue como fonte de infecção. A doença é transmitida por exposição de um indivíduo suscetível a lesões ativas de um paciente infectado ou por transmissão transplacentária. A sífilis congênita ou neonatal pode ser transmitida diretamente por contato com lesões infecciosas ou por transmissão transplacentária, que pode ocorrer a qualquer momento durante a gestação.

❑ Quando suspeitar?

- Na sífilis venérea, uma infecção local, habitualmente manifestada como úlcera indolor (cancro), surge no local de inoculação. Observa-se uma alta concentração de espiroquetas no exsudato da úlcera. Ocorre ampla disseminação dos microrganismos durante a fase de sífilis primária. Em geral, o cancro cicatriza-se de modo espontâneo no decorrer de várias semanas
- São observados sinais e sintomas de sífilis secundária várias semanas a meses após a resolução da sífilis primária. O exantema da sífilis secundária é mais característico, acometendo tipicamente as palmas das mãos e as plantas dos pés. Além disso, os pacientes podem apresentar vários sinais/sintomas específicos, como febre, mal-estar, cefaleia, linfadenopatia e comprometimento ocular (p. ex., uveíte). Em geral, os sintomas da sífilis secundária regridem de modo espontâneo
- Fase latente: tipicamente, o paciente é assintomático
- Na sífilis tardia (terciária), ocorrem manifestações relacionadas com os sistemas orgânicos cronicamente infectados, mais comumente doença cardiovascular (p. ex., aortite), doença do SNC (p. ex., *tabes dorsalis* e paresia) e doença gomatosa (lesões nodulares na pele, nos ossos e em outros tecidos)
- Os pacientes com AIDS correm maior risco de infecção grave por *T. pallidum*
- Existe uma alta taxa de perda fetal ou natimortos. A hidropisia fetal pode ser aparente
- Os recém-nascidos, são, em sua maioria, assintomáticos por ocasião do nascimento, porém podem exibir estigmas da infecção, como lesões cutâneas (que acomete as palmas das mãos, plantas dos pés e mucosas), hepatoesplenomegalia, icterícia e anemia. Podem ser observadas anormalidades radiográficas (p. ex., periostite)
- Sem tratamento, o dano causado pela sífilis congênita pode se manifestar pela tríade de Hutchinson (incisivos superiores anormais, queratite intersticial, surdez por lesão do nervo craniano VIII), bem como condições com bossa frontal, nariz em sela e palato arqueado alto.

❑ Achados laboratoriais

Detecção microscópica direta: técnicas de detecção direta podem ser usadas com exsudatos de amostras cutâneas ou genitais ativas durante as fases primária ou secundária da doença.

- *Microscopia de campo escuro*: a microscopia de campo escuro pode ser usada para detecção dos microrganismos típicos; as amostras precisam ser examinadas imediatamente por um microscopista experiente. A identificação da morfologia característica e da motilidade dos microrganismos é fundamental. A microscopia de campo escuro não deve ser efetuada em amostras de lesões orais, devido à presença de flora com espiroquetas endógenos não patogênicos
- *AFD contra T. pallidum (AFD-TP)*:
  - Esse teste é realizado em amostras de exsudato de cancro: utiliza-se um reagente com anticorpos para detectar *T. pallidum* no material. O AFD-TP não exige microrganismos viáveis, e não há necessidade de exame imediato. O AFD-TP pode ser positivo em exsudato de cancro na primeira semana, antes da ocorrência de uma reação sorológica
  - O uso de reagentes com anticorpos policlonais pode limitar a utilidade do teste com AFD se não forem pré-absorvidos (p. ex., treponemas de Reiter) para eliminar a ligação a antígenos compartilhados por treponemas não patogênicos
- *Histopatologia*: os cortes histológicos impregnados com prata ou corados por outra técnica para espiroquetas podem revelar os microrganismos e podem confirmar o diagnóstico em pacientes

imunocomprometidos que não apresentam resposta humoral à infecção

- *Sorologia*: há formação de anticorpos detectáveis durante a infecção primária, cujos títulos aumentam durante a fase secundária da sífilis. Os títulos declinam durante a fase latente. A interpretação da prova sorológica em recém-nascidos pode ser complicada pela presença de anticorpos maternos transplacentários. Ver Provas sorológicas para sífilis, no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*, para informações mais detalhadas sobre esses testes
- Testes não treponêmicos:
  - O VDRL-LCS é o único ensaio não treponêmico para detecção de anticorpos no LCS. O VDRL realizado em amostras de LCS é extremamente específico, porém não tem sensibilidade (40 a 60%); desse modo, deve ser utilizado para a detecção da neurossífilis, e não para sua exclusão. O VDRL-LCS não pode ser usado para acompanhar a resposta à terapia
  - O teste RPR (reagina plasmática rápida) em cartões descartáveis é positivo em 75 a 100% dos pacientes com sífilis primária, em 100% daqueles com sífilis secundária, em 95 a 100% dos casos de sífilis latente e em, aproximadamente, 75% dos pacientes com sífilis terciária tardia. A especificidade é de cerca de 98%
  - Podem ocorrer resultados falso-positivos agudos (< 6 meses de duração) em pacientes com viroses agudas (p. ex., mononucleose infecciosa, hepatite e sarampo), infecção por clamídias, malária, infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, gravidez e vacinação recente
  - Os resultados falso-positivos crônicos (> 6 meses) podem ser consequentes a idade avançada do paciente (> 70 anos), infecção causada por espiroquetas não *T. pallidum*, consumo excessivo de substâncias IV, medicamentos e doença reumatológica e/ou condição subjacente (p. ex., doenças do colágeno, hanseníase, neoplasia maligna)
- Testes treponêmicos:
  - Utilizam o *T. pallidum* ou antígenos específicos do *T. pallidum* para a detecção de anticorpos. A aglutinação com partículas e o EIA são os mais comumente usados. Os testes treponêmicos têm sido tradicionalmente realizados para confirmar a especificidade das reações positivas dos ensaios não treponêmicos. Todavia, o desenvolvimento de ensaios adaptados para o teste eficiente de grandes quantidades de amostras, como os ensaios EIA, levou ao uso crescente desses ensaios como principais testes de rastreamento
  - Também são utilizados para o diagnóstico da sífilis latente tardia ou terciária em pacientes não tratados, quando os ensaios não treponêmicos podem se tornar não reativos
  - Em geral, os testes treponêmicos permanecem reativos durante muitos anos após o tratamento bem-sucedido, de modo que não são confiáveis para medir a resposta à terapia, nem para avaliar a possibilidade de reinfecção
  - O EIA específico para IgG contra *Treponema pallidum* é positivo em 90 a 95% dos pacientes com sífilis primária e positivo em 99 a 100% dos pacientes com sífilis secundária, latente ou tardia.

VIBRIO

❑ Definição

As espécies de *Vibrio* são BGN não exigentes e fermentadores da glicose. O *Vibrio cholerae* é a causa do cólera, uma doença diarreica grave. O risco de infecção é significativo em populações com condições sanitárias precárias das fontes de água. A transmissão ocorre, principalmente, pelo consumo de água contaminada ou de frutos do mar inadequadamente cozidos. A transmissão contínua pode resultar da contaminação fecal das fontes de água potável ou dos alimentos. O comprometimento das fontes de água potável por desastres naturais ou por ação civil aumenta o risco de doença epidêmica. O estado de portador assintomático é raro.

❑ Quando suspeitar?

- As crianças pequenas são mais comumente infectadas e mais suscetíveis a infecções graves. Após a ingestão, os sinais/sintomas costumam aparecer no decorrer de 2 a 4 dias. Os sinais/sintomas iniciais de náuseas, vômitos e desconforto abdominal são seguidos por diarreia intensa. Se não for instituída reidratação agressiva, pode ocorrer desidratação potencialmente fatal, com manifestações neuromusculares, hipoglicemia, insuficiência renal aguda ou outras complicações
- Outras espécies de *Vibrio* não causadoras de cólera também podem provocar infecção em seres humanos, mais comumente síndromes diarreicas, embora sejam tipicamente menos graves do que o cólera clássico. A infecção extraintestinal é incomum, porém está bem descrita. O *V. vulnificus* pode causar infecção significativa após o consumo de frutos do mar contaminados ou após inoculação traumática. A doença hepática preexistente, como no caso de cirrose alcoólica, hepatite e hemocromatose, predispõe os pacientes à infecção invasiva. A celulite com formação de bolhas é característica. A bacteriemia secundária por *V. vulnificus* está associada a taxa de mortalidade elevada.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: os microrganismos isolados crescem em meios de cultura laboratoriais de rotina após incubação durante a noite; pode-se melhorar o isolamento com o uso de meios seletivos e diferenciais específicos (p. ex., TSCB) para amostras com probabilidade de contaminação, como as fezes.

Principais exames laboratoriais: no cólera, o monitoramento cuidadoso dos principais exames laboratoriais é fundamental para avaliar as condições de hidratação e metabólicas do paciente.

YERSINIA

❑ Definição

As espécies de *Yersinia* são BGN não exigentes e fermentadores de glicose, porém o seu crescimento em cultura pode ser lento. A yersiniose costuma ser causada por *Yersinia enterocolitica* e provoca gastrenterite aguda. *Yersinia enterocolitica* está amplamente distribuída na natureza e é transmitida por via oral. Os suínos foram implicados como reservatório para as infecções humanas.

Yersinia pestis é um patógeno importante. Na infecção de ocorrência natural, os seres humanos são hospedeiros incidentais e adquirem a infecção em consequência de exposição ao ciclo epizoótico entre pulgas e roedores (p. ex., picada de pulga e contato com carcaças de animais infectados) ou por meio de cuidados a pacientes com peste pneumônica. Atualmente, a infecção por *Yersinia pestis* é rara, devido ao controle do reservatório normal de roedores; todavia, a *Y. pestis* é considerada um risco potencial para seu uso como agente de bioterrorismo; os funcionários de saúde pública precisam ser notificados imediatamente se houver suspeita de infecção por *Y. pestis*.

❑ Quando suspeitar?

Os sinais/sintomas de infecção por *Y. enterocolitica* consistem em enterite aguda (diarreia e dor abdominal), adenite mesentérica e pseudoapendicite.

São observadas três manifestações clínicas principais da infecção humana por *Y. pestis*:

- *Peste bubônica* (aproximadamente 90% dos casos relatados): início súbito de febre, calafrios e mal-estar. Os pacientes apresentam dor e tumefação de um linfonodo regional, habitualmente com edema e eritema. Os linfonodos inguinais são mais comumente acometidos, embora os linfonodos dos membros superiores ou cervicais possam ser mais comumente acometidos na infecção transmitida por gatos
- *Peste septicêmica* (aproximadamente 10% dos casos): os pacientes apresentam febre e sepse, sem sinais/sintomas específicos ou localizados. Ocorrem CIVD e falência de múltiplos órgãos como complicações tardias
- *Peste pneumônica*: pode desenvolver-se como complicação da peste bubônica por meio de disseminação hematogênica ou por inalação direta de aerossóis infecciosos. Os pacientes apresentam dispneia, tosse e febre de início súbito.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: os laboratórios devem dispor de procedimentos para identificação e limitação do processamento de amostras com *Y. pestis*. Nos EUA e em todo o planeta, o departamento de saúde pública tem de ser notificado tão logo haja suspeita de infecção por *Y. pestis*, com base nos achados clínicos ou laboratoriais. Exames complementares adicionais devem ser realizados de acordo com a solicitação dos funcionários de saúde pública.

A gastrenterite por *Yersinia* é diagnosticada pela cultura do material infectado. Os microrganismos isolados podem crescer lentamente em meio MacConkey (MAC) e apresentam uma temperatura de incubação ideal de 25 a 32°C. Pode-se melhorar o isolamento com o uso de meios seletivos e incubação especiais, como enriquecimento a frio. Todavia, na yersiniose aguda, a carga de bactérias apresenta-se elevada nas fezes e costuma ser detectada por culturas entéricas de rotina se o laboratório for alertado para descartar a possibilidade de *Yersinia*. Em virtude de suas características de crescimento, a identificação e os testes de sensibilidade automáticos podem não ser confiáveis.

As amostras de fezes podem apresentar contagens elevadas de leucócitos e eritrócitos, porém é incomum a eliminação de fezes visivelmente sanguinolentas. A bacteriemia é incomum, mas pode ser observada em pacientes com distúrbios que levam à sobrecarga de ferro, como betatalassemia.

Leitura sugerida

Ben-Ami R, Ephros M, Avidor B, et al. Cat-scratch disease in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2005;41:969–974.

Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB, et al. Community-acquired Listeria monocytogenes meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:1233–1238.

Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13:686–707.

Coenye T, Vandamme P, Govan JRW, et al. Taxonomy and identification of the Burkholderia cepacia complex. *J Clin Microbiol*. 2001; 39:3427–3436.

Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with Stenotrophomonas maltophilia. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11:57–80.

Gaynes R, Edwards JR; the National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:848–854.

Gottlieb SL, Martin DH, Xu F, et al. Summary: the natural history of Chlamydia trachomatis genital infection and implications for chlamydia control. *J Infect Dis*. 2010; 201:S190–S204.

Klein JO. Danger ahead: politics intrude in Infectious Diseases Society of America Guideline for Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:1197–1199.

Kuehnert MJ, Doyle TJ, Hill HA, et al. Clinical features that discriminate inhalational anthrax from other acute respiratory illnesses. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:328–336.

Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1254–1263.

Mundy LM, Sahm DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. Clin Microbiol Rev. 2000; 13:513–522.

Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008; 358:1271–1281.

Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:S84–S101.

Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18:719–756.

Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:897–928.

Peterson LR, Robicsek A. Does my patient have *Clostridium difficile* infection? *Ann Intern Med*. 2009; 151:176–179.

Reimer LG. Q Fever. *Clin Microbiol Rev*. 1993; 6:193–198.

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001; 344:1378–1388.

Swartz MN. Recognition and management of anthrax—an update. *N Engl J Med*. 2001; 345:1621–1626.

Swindells J, Brenwald N, Reading N, et al. Evaluation of diagnostic tests for *Clostridium difficile* infection. *J Clin*

Microbiol. 2010; 48:606–608.

Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev. 2005; 18:757–789.

Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17:697–728.

Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:S39–S44.

Weinstein A. Laboratory testing for Lyme disease: time for a change? *Clin Infect Dis*. 2008; 47:196–197.

Winn WC Jr, Allen SD, Janda WM, et al. Gram positive cocci, part I: staphylococci and related gram-positive cocci. In: *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6th ed. Baltimore, MD and Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Wormser GP. Discovery of new infectious diseases—Bartonella species. *N Engl J Med*. 2007; 356:2346–2347.



DOENÇAS INFECCIOSAS CAUSADAS POR BACILOS ÁLCOOL-ACIDORRESISTENTES (BAAR)

Os microrganismos pertencentes a esse grupo contêm ácidos micólicos em suas paredes celulares, o que torna as células relativamente resistentes tanto à coloração quanto à descoloração. Desse modo, são usadas técnicas especiais para a detecção visual direta desses microrganismos nas amostras. Em geral, as espécies de *Mycobacterium* mostram-se resistentes a procedimentos de descoloração forte com álcool-ácido. As espécies de *Nocardia* e *Rhodococcus* apresentam menor conteúdo de ácido fólico na parede celular e são álcool-acidorresistentes apenas quando são utilizados procedimentos de descoloração mais fracos.

As doenças causadas por microrganismos desse grupo costumam ser diagnosticadas pelo seu isolamento em cultura. São necessários procedimentos especializados de cultura, com incubação prolongada. Em virtude do crescimento lento de muitos microrganismos isolados, os métodos moleculares estão sendo cada vez mais utilizados para detecção direta e a identificação da espécie do microrganismo isolado. Podem ser usados testes que medem a resposta imune celular do paciente (p. ex., TCT e ensaio de liberação de interferona gama [IGRA]) para triagem de TB; as provas sorológicas não se mostraram úteis nos demais aspectos para o diagnóstico. Ver o Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*, para obter mais informações sobre a cultura e coloração de BAAR e testes de triagem com IGRA.

MICOBACTÉRIAS ATÍPICAS DE CRESCIMENTO LENTO

❑ Definição

Existe um grande número de micobactérias atípicas. Esses microrganismos são onipresentes no ambiente. Várias dessas espécies têm a capacidade de produzir doença humana, porém costumam acometer pacientes com defeitos imunes.

❑ Quando suspeitar?

As infecções são contraídas, em sua maioria, de fontes ambientais; a transmissão interpessoal ocorre raramente ou nunca. As micobactérias atípicas estão sendo cada vez mais envolvidas em infecções hospitalares e em pseudossurtos em serviços de saúde. Embora essa população de pacientes possa correr maior risco de infecção por micobactérias atípicas, os microrganismos isolados em cultura precisam ser interpretados com cautela, devido à frequência de isolamento de contaminantes em cultura. Por exemplo, a *Mycobacterium gordonae* é um microrganismo isolado com bastante frequência em culturas de BAAR, como amostras de lavado broncoalveolar, e quase sempre representa um contaminante de cultura.

❑ Espécies importantes

- Complexo *Mycobacterium avium* (CMA): esse complexo compreende duas espécies geneticamente relacionadas: *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracelulare*. Os microrganismos estão amplamente distribuídos na natureza, porém são prevalentes no solo e em água com baixo pH e conteúdo de oxigênio, e

exibem resistência relativa ao cloro. O CMA tem sido isolado de abastecimentos municipais de água, sistemas de água quente hospitalares e chuveiros

- ▼ Em pacientes com AIDS ou outros defeitos imunes, a micobacteriemia, manifestada por febre, fadiga, sudorese noturna, anemia, diarreia, atraso do crescimento ou outros sinais/sintomas inespecíficos, constitui o tipo mais comum de infecção. Outros locais podem ser secundariamente infectados, porém a infecção pulmonar é relativamente incomum. O risco de CMA aumenta com o declínio da contagem de linfócitos $CD4^+$
- ▼ O isolamento de micobactérias atípicas de amostras das vias respiratórias é bem descrito para pacientes com FC. O complexo *Mycobacterium avium* é mais comumente isolado, seguido do *M. abscessus* em uma minoria de pacientes, embora se possa observar uma variabilidade significativa da etiologia em nível global. A virulência das micobactérias atípicas em pacientes com FC também exibe variabilidade. Os pacientes com FC, a partir dos quais são isoladas micobactérias atípicas, tendem a ser de idade mais avançada e apresentam melhor função pulmonar e menor frequência de infecção crônica por *P. aeruginosa* (porém maior taxa de *S. aureus*), em comparação com pacientes sem infecção por micobactérias atípicas
- ▼ Em pacientes imunocompetentes, a pneumonia é a doença mais comum causada pelo complexo *Mycobacterium avium*. Foi descrita uma síndrome semelhante à tuberculose em homens idosos com doença pulmonar subjacente. Os pacientes apresentam tosse cronicamente progressiva e perda de peso. A cavitação dos lobos superiores é bem descrita e a lesão do parênquima pode ser significativa. Uma segunda síndrome comum é descrita em mulheres, habitualmente com mais de 50 anos de idade, sem doença pulmonar subjacente. Os pacientes apresentam tosse de início insidioso e produção de escarro; os sinais/sintomas sistêmicos não são proeminentes

- ■ *Mycobacterium kansasii*: a infecção por *M. kansasii* manifesta-se na forma de doença pulmonar, cuja diferenciação da tuberculose pode ser difícil. A maioria dos pacientes sente dor torácica e apresenta febre. É também comum a ocorrência de hemoptise, febre e sudorese noturna. A cavitação é comumente observada em radiografias de tórax. A *Mycobacterium kansasii*, diferentemente de outras micobactérias atípicas, não é encontrada no solo nem em fontes de águas naturais, porém está associada à água potável em cidades onde o microrganismo é endêmico
- ■ *Mycobacterium marinum*: o *M. marinum* é bem descrito como causa de infecção cutânea crônica após exposição a fontes de água, constituindo o denominado granuloma de aquário
  - ▼ Os microrganismos penetram por meio de soluções de continuidade traumáticas ou preexistentes na superfície da pele. Várias semanas depois da exposição, surge uma lesão nodular ou ulcerativa no local da infecção, com disseminação subsequente ao longo dos canais linfáticos. Em geral, as infecções acometem os membros, mais frequentemente as mãos. A infecção pode ser localmente invasiva, porém acomete, em geral, apenas pacientes imunocomprometidos
  - ▼ O diagnóstico pode ser estabelecido por esfregaço e cultura de BAAR. Observe que o *M. marinum* (bem como outras micobactérias atípicas que estão principalmente associadas a infecção cutânea) apresenta crescimento ótimo em culturas incubadas a 30°C, de modo que é preciso solicitar a realização de culturas especiais para BAAR. O exame histopatológico revela a formação de granulomas.

❑ Achados laboratoriais

Esfregaço e cultura de BAAR de amostras das vias respiratórias inferiores. São critérios da ATS/Infectious Disease Society of America (IDSA) para confirmar a infecção pulmonar por micobactérias atípicas:

- ■ Cultura positiva de duas ou mais amostras de escarro expectorado
- ■ Cultura positiva de uma ou mais amostras de LBA ou lavado brônquico
- ■ Biopsia pulmonar compatível com infecção por micobactérias (inflamação granulomatosa ou BAAR), confirmada pela cultura positiva de amostras de tecido ou das vias respiratórias
- ■ Cultura positiva de um local de infecção não pulmonar normalmente estéril.

Esfregaço e cultura de BAAR de material infectado de locais não pulmonares: quando há suspeita de infecção por micobactérias atípicas, recomenda-se a realização de esfregaço e cultura de BAAR a partir de amostras obtidas de locais infectados não pulmonares, sobretudo de locais normalmente estéreis. É importante assegurar a obtenção de uma quantidade adequada de amostra para cultura de BAAR; a repetição do teste em amostras sequenciais tende a melhorar o isolamento do microrganismo.

Hemocultura: em geral, o diagnóstico de infecção disseminada por micobactérias atípicas é estabelecido de modo eficiente em pacientes imunocomprometidos pela realização de hemoculturas de BAAR. A cultura de medula óssea para BAAR também pode ser diagnóstica, sobretudo em pacientes imunocomprometidos com anormalidades hematológicas.

Antibiogramas:

- Complexo *Mycobacterium avium*: apenas claritromicina
- *Mycobacterium kansasii*: apenas rifampicina
- Micobactérias de crescimento rápido: amicacina, imipeném (*M. fortuitum*), doxiciclina, fluoroquinolonas, sulfonamida ou SMX/TMP, cefoxitina, claritromicina, linezolida e tobramicina (*M. chelonae*).

Principais exames laboratoriais: exames laboratoriais relacionados com os sistemas de órgãos específicos infectados por micobactérias atípicas. Deve-se considerar a solicitação de sorologia para HIV ou outro exame complementar em todo paciente com diagnóstico de infecção significativa ou grave por essas micobactérias.

MICOBACTÉRIAS DE CRESCIMENTO RÁPIDO

❑ Definição

As micobactérias de crescimento rápido estão amplamente distribuídas no ambiente, em fontes de água, poeira e solo. Embora a exposição a esses microrganismos seja comum, a ocorrência de doença é rara, em virtude de sua baixa patogenicidade intrínseca em hospedeiros normais. As micobactérias de crescimento rápido produzem colônias maduras em 7 dias após subcultura. A importância clínica dos microrganismos isolados em cultura precisa ser interpretada cuidadosamente para descartar a possibilidade de contaminação. Os fatores a serem considerados são o local, o grau de crescimento, o número de culturas positivas e os sinais de inflamação e estado imune do hospedeiro.

❑ Espécies importantes

Três espécies estão comumente associadas à doença clínica: *Mycobacterium abscessus, Mycobacterium fortuitum* e *Mycobacterium chelonae*.

- *Mycobacterium abscessus* costuma provocar doença pulmonar. Os pacientes com doença pulmonar subjacente são mais comumente infectados, porém a doença também pode ocorrer em pacientes sem doença pulmonar
- *Mycobacterium fortuitum* costuma provocar infecção da pele e dos tecidos moles após inoculação direta. As infecções são as de local cirúrgico, relacionadas com cateteres e outras infecções. Os microrganismos pulmonares isolados podem representar uma infecção transitória ou colonização
- *Mycobacterium chelonae* pode causar vários tipos de infecção em pacientes imunocomprometidos.

❑ Achados laboratoriais

Coloração e cultura para BAAR: o diagnóstico é habitualmente estabelecido pela cultura do material infectado. As micobactérias de crescimento rápido podem ser positivas apenas com coloração para BAAR modificada. Os critérios da American Thoracic Society (ATS) devem ser usados para avaliar a importância dos microrganismos isolados.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Ver o Capítulo 8, *Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos*.

NOCARDIA

❑ Definição

A nocardiose descreve infecções causadas por espécies do gênero *Nocardia*. Essas bactérias são microrganismos gram-positivos aeróbicos, que formam delicados filamentos com ramificações e fragmentação. As espécies de *Nocardia* estão amplamente distribuídas na natureza no mundo inteiro e estão envolvidas na decomposição da matéria orgânica. As infecções humanas costumam ser observadas em pacientes com condições clínicas subjacentes debilitantes ou de imunocomprometimento. As infecções pulmonares contraídas por inalação ou as infecções cutâneas adquiridas por inoculação direta ou traumática representam a maioria das infecções primárias. É comum haver disseminação local e sistêmica. A *Nocardia* exibe tropismo pelo SNC. Pode ocorrer infecção recorrente ou progressiva, apesar da terapia antimicrobiana apropriada. A *Nocardia asteroides* é a espécie mais comumente associada a infecções humanas invasivas. Já a *Nocardia brasiliensis* está predominantemente associada a infecções cutâneas.

❑ Quando suspeitar?

Esses microrganismos exibem baixa virulência intrínseca. A infecção ocorre mais comumente em pacientes imunocomprometidos, porém não há nenhuma condição subjacente em 10 a 20% dos pacientes. Os fatores que aumentam o risco de nocardiose são AIDS, alcoolismo, doença pulmonar crônica, DM, terapia com glicocorticoides, neoplasia maligna e transplante de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoéticas.

❑ Achados laboratoriais

Coloração direta: os microrganismos são gram-positivos ou gram-variáveis; álcool-acidorresistentes positivos modificados.

Cultura: a maioria dos meios de cultura não seletivos para isolamento de bactérias, fungos e micobactérias favorece o crescimento de *Nocardia*; todavia, podem ser necessárias até 6 semanas de incubação para seu isolamento. As amostras obtidas por meios não invasivos podem ser inadequadas para a detecção sensível das nocárdias. O escarro é positivo em apenas 30% dos casos de infecção pulmonar. A hemocultura raramente é positiva. Todos os pacientes com nocardiose devem ser avaliados quanto à possibilidade de infecção disseminada, incluindo do SNC.

Sensibilidade: as sulfonamidas, como SMX/TMP, são consideradas os fármacos de escolha para a nocardiose, devido a baixa taxa de resistência e extensa experiência clínica. Todavia, recomenda-se a realização de antibiograma para as infecções potencialmente fatais e para pacientes que apresentam alergia às sulfonamidas.

Leitura sugerida

Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, et al. Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19:259–282.

Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis, Clinical and microbiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83:300–313.



DOENÇAS CAUSADAS POR PATÓGENOS FÚNGICOS

Os fungos são microrganismos eucarióticos de ampla distribuição no ambiente; os patógenos específicos, como os *Coccidioides*, podem apresentar uma distribuição geográfica restrita. Os fungos patogênicos descritos nesta seção podem ser inicialmente caracterizados como leveduras (p. ex., reprodução por divisão binária, com diferenciação celular mínima) ou fungos filamentosos (p. ex., formação de micélios multicelulares, com diferenciação das células na estrutura micelial: hifas vegetativas, hifas aéreas e estruturas reprodutoras).

O exame direto de amostras de pacientes (p. ex., histopatologia, preparação a fresco com KOH, coloração) pode fornecer evidências presuntivas iniciais de infecção. A detecção de antígenos fúngicos específicos (p. ex., antígeno

criptocócico) ou inespecíficos (p. ex., galactomanana) também sustenta um diagnóstico de doença fúngica. Entretanto, o diagnóstico definitivo de infecções fúngicas baseia-se, principalmente, no isolamento do patógeno em cultura. As provas sorológicas podem ser úteis para estudos epidemiológicos, porém raramente são usadas para o diagnóstico de infecção aguda. Ver o Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*, para informações mais detalhadas relacionadas com os exames complementares usados para infecções fúngicas.

- *Fungos filamentosos*: existe uma enorme variedade de espécies de fungos filamentosos (bolores), que são onipresentes na natureza, exibindo uma distribuição global. Os seres humanos são expostos diariamente a esses fungos. Nos indivíduos imunocompetentes, a infecção é rara. Diversas espécies de fungos filamentosos comuns emergiram como patógenos oportunistas significativos em pacientes imunocomprometidos. Nesses pacientes, a infecção costuma ser contraída por inalação ou por inoculação direta. Pode ocorrer doença disseminada ou localmente invasiva.

O diagnóstico definitivo de infecção é estabelecido de modo mais confiável por uma combinação de achados histopatológicos, exames de imagem e isolamento do patógeno em cultura. Embora as hifas septadas possam ser diferenciadas histologicamente das hifas sem septos, a identificação de diferentes patógenos nesses grupos não pode ser feita de modo confiável apenas por técnicas de coloração histológica convencional. A identificação definitiva da espécie baseia-se habitualmente no exame dos microrganismos isolados em cultura. Em geral, as espécies de fungos filamentosos oportunistas crescem bem e rapidamente em meios de cultura não seletivos para fungos. Algumas espécies podem ser inibidas pela ciclo-heximida. A sorologia não é importante no diagnóstico das infecções fúngicas invasivas oportunistas.

- Os achados laboratoriais são compatíveis com disfunção dos sistemas de órgãos acometidos pela infecção fúngica, bem como doenças predisponentes (p. ex., diabetes melito, neoplasias malignas, uso de substâncias IV e desnutrição)
- *Leveduras*: as leveduras comportam-se de maneira mais semelhante às bactérias do que os fungos filamentosos no laboratório clínico. Com frequência, são isolados em meios de cultura para bactérias. O diagnóstico de infecção costuma basear-se na morfologia microscópica e em exames bioquímicos. A detecção de antígeno pode sustentar o diagnóstico. Dispõe-se de métodos padronizados de testes de sensibilidade para os patógenos comuns
- *Fungos dimórficos*: este grupo de fungos engloba espécies com patogenicidade intrínseca. A maioria exibe diferentes formas, dependendo das condições de crescimento. No ambiente, predominam as formas em bolores formadoras de esporos. No paciente, os microrganismos diferenciam-se em uma forma tecidual (habitualmente levedura). Esses microrganismos podem estar amplamente distribuídos no ambiente, porém a distribuição geográfica varia de acordo com a espécie. A maioria das infecções é transmitida pela inalação de esporos, porém a inoculação direta é bem descrita.

ASPERGILOSE

❑ Definição

As espécies do gênero *Aspergillus* provocam vários tipos de doença designados como aspergilose. Esses fungos consistem em fungos filamentosos septados e não pigmentados. Os seres humanos são frequentemente expostos a fragmentos de hifas ou esporos, em geral por inalação. Essa exposição pode resultar em doença por proliferação invasiva (infecção), colonização de espaços arejados (bola de fungo, otomicose) ou por resposta imunológica aos antígenos de *Aspergillus*.

❑ Quando suspeitar?

- Os fatores de risco para a aspergilose invasiva são AIDS avançada, transplante de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoéticas halogênicas, doença granulomatosa crônica, terapia com glicocorticoides, doença de enxerto-*versus*-hospedeiro, neoplasia maligna hematológica e/ou neutropenia profunda e prolongada. A infecção tem sido associada à exposição a locais de construção, presumivelmente devido à dispersão aumentada de esporos

- O sistema respiratório constitui a porta de entrada comum, e a doença acomete mais comumente os pulmões e os tecidos pararrespiratórios. Pode ocorrer infecção secundária em qualquer sistema de órgãos, embora o SNC, o rim, o fígado e o baço sejam mais comumente acometidos
- Os pacientes com sinusite invasiva por *Aspergillus* costumam apresentar febre, epistaxe, congestão nasal, edema facial e dor nos seios paranasais acometidos. A infecção pode se estender para o seio cavernoso, a órbita (borramento visual, proptose, quemose) ou o SNC (alterações do estado mental, bem como inúmeros sinais/sintomas específicos relacionados com a área acometida). Endocardite, endoftalmite, infecção cutânea e infecção GI são infecções bem documentadas associadas à aspergilose invasiva, presumivelmente devido à disseminação hematológica de um local de infecção primária
- As espécies de *Aspergillus* podem causar doenças não invasivas em pacientes imunocompetentes. Ocorre aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) em 1 a 2% dos pacientes com asma crônica. Os pacientes apresentam exacerbação dos sintomas de asma, como obstrução brônquica aumentada e recorrente. É comum a ocorrência de febre e mal-estar. Podem ser observados tampões de muco acastanhados ou sangue no escarro expectorado. A ABPA pode responder à terapia com glicocorticoides. O diagnóstico baseia-se habitualmente em vários critérios maiores, como história de asma, reatividade imediata do teste cutâneo a antígenos de *Aspergillus*, anticorpos precipitina contra espécies de *Aspergillus*, nível sérico total de IgE > 1.000 ng/mℓ, eosinofilia > 500/mm^3 no sangue periférico, anormalidades radiográficas e elevação dos níveis séricos de IgE e IgG anti-*Aspergillus*
- Pode ocorrer formação de bolas de fungo (*fungus ball*) por colonização e proliferação de espécies de *Aspergillus* nas cavidades pulmonares por doença não relacionada. A doença pode resultar de erosão em estruturas críticas.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: as hemoculturas raramente são positivas, até mesmo em pacientes com evidências de disseminação hematogênica.

Histopatologia: a morfologia do *Aspergillus* é bastante característica e consiste habitualmente em hifas septadas, estreitas e não pigmentadas, com ramificações em ângulo agudo. É comum a demonstração de angioinvasão. Todavia, a morfologia não é específica; com efeito, outros fungos filamentosos, como *Scedosporium* e *Fusarium*, podem exibir uma histopatologia semelhante.

Principais exames laboratoriais: devem-se realizar exames laboratoriais relacionados com a função dos órgãos acometidos. Eosinofilia (> 1.000/µl; frequentemente > 3.000/µl) é comum na ABPA.

BLASTOMICOSE

❑ Definição

A blastomicose é causada pelo fungo termicamente dimórfico, *Blastomyces dermatitidis*. A maioria dos casos é relatada na América do Norte; as áreas endêmicas são os estados do sudeste, centro-sul e meio-oeste (sobretudo nas bacias dos rios Mississippi e Ohio), estados do centro-norte e províncias canadenses que margeiam os Grandes Lagos, bem como a bacia do rio St. Lawrence. A blastomicose também é endêmica em regiões da África e pode ocorrer de modo esporádico em pacientes em outras áreas.

❑ Quando suspeitar?

- O espectro do comprometimento pulmonar abrange desde infecção assintomática ou discreta até uma infecção pulmonar aguda e crônica e doença extrapulmonar disseminada. Os pacientes imunocomprometidos são mais suscetíveis à doença extrapulmonar grave e recorrente. A infecção pode se disseminar para locais secundários
- As condições associadas a um risco aumentado são AIDS, terapia com agentes citotóxicos e imunossupressores, neoplasia maligna hematológica, gravidez e transplante de órgãos sólidos.

- **Achados laboratoriais**
  - Detecção direta: a preparação a fresco ou a preparação com calcoflúor branco têm uma sensibilidade moderada para o diagnóstico precoce de blastomicose. A sensibilidade é aumentada com o uso de amostras concentradas
  - Histopatologia: com frequência, demonstra a presença de piogranulomas nos tecidos infectados. A visualização das formas características em levedura melhora com o uso de corantes para fungos, como ácido periódico Schiff ou metenamina de prata
  - Cultura: o isolamento do *B. dermatitidis* em cultura estabelece o diagnóstico definitivo de blastomicose. As culturas de escarro, do aspirado de LBA ou de tecido infectado devem ser positivas na maioria dos pacientes com infecção ativa
  - Sorologia: a detecção de anticorpos específicos desempenha um papel mínimo no diagnóstico de blastomicose, devido à pouca S/E. A sensibilidade relatada é de, aproximadamente, 90%, e a especificidade, de cerca de 80%
  - Exames laboratoriais de rotina: a contagem de leucócitos e a VHS estão aumentadas. Os pacientes apresentam anemia normocrômica discreta; os níveis séricos de globulina podem estar discretamente elevados e/ou os níveis séricos de fosfatase alcalina (ALP) podem estar aumentados quando existem lesões ósseas.

CANDIDÍASE

- **Definição**
  - A candidíase descreve a doença causada por qualquer uma de várias espécies do gênero de fungo *Candida*. As espécies de *Candida* são leveduras de distribuição global e as que provocam infecção fazem parte da flora endógena humana, bem como da flora normal de outros animais homeotérmicos. As espécies de *Candida* são habitantes comuns do sistema digestório, mas também podem ser encontradas em outras mucosas, como as mucosas oral e genital, bem como na superfície da pele, como a região subungueal dos dedos das mãos e dos pés e áreas intertriginosas. Pode ocorrer doença quando os mecanismos de defesa locais do hospedeiro ou a imunidade sistêmica do indivíduo estão comprometidos. A incidência de candidíase invasiva aumentou nessas últimas décadas, em consequência do uso crescente de agentes antibacterianos de amplo espectro e da emergência da AIDS e de outras condições associadas a imunocomprometimento
  - *Candida albicans* constitui a causa mais comum de candidíase. Tal espécie é responsável pela maioria das infecções genitais, orais e cutâneas. A candidíase também pode ser causada por várias outras espécies de *Candida*, mais frequentemente *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*. *Candida dubliniensis* é uma espécie recentemente identificada, que pode simular *C. albicans* nos algoritmos de identificação comumente utilizados
  - Embora vários fatores do microrganismo possam contribuir para a capacidade das espécies de *Candida* de causar infecção, o fator mais importante é o estado de imunidade do hospedeiro. As infecções são, em sua maioria, endógenas e costumam ser causadas por microrganismos da flora gastrintestinal do indivíduo. A maioria das infecções dos tecidos profundos resulta da disseminação hematogênica a partir de um local de infecção primária. Os processos patológicos que resultam na perda da integridade da mucosa intestinal ou da superfície da pele são fatores predisponentes para a disseminação hematogênica.

- **Quando suspeitar?**
  - A candidíase mucocutânea pode ocorrer em hospedeiros normais com condições predisponentes mínimas, como antibioticoterapia recente. Todavia, devem-se considerar condições mais graves (p. ex., infecção por HIV, DM)
  - Genital (ver discussão sobre vaginite e vaginose no Capítulo 5, *Distúrbios Ginecológicos e Obstétricos*)

- Orofaríngea: a candidíase oral é uma infecção comum em lactentes saudáveis após exposição a antibióticos, mas também ocorre em pacientes com defeitos da imunidade celular, como a AIDS. Além do tratamento recente com antibióticos, o risco aumenta em consequência de quimioterapia ou irradiação da cabeça e pescoço. Os pacientes com próteses dentárias também correm maior risco. A candidíase orofaríngea costuma se manifestar em forma de placas brancas características na língua, na mucosa bucal, no palato ou na parte posterior da orofaringe. Os pacientes podem ser assintomáticos. Alguns pacientes queixam-se de odinofagia ou estomatite dolorosa, frequentemente observadas em pacientes com dentaduras
- Esofágica: a candidíase esofágica é uma doença que define a AIDS em indivíduos com infecção pelo HIV. Os pacientes podem apresentar candidíase orofaríngea. A odinofagia e a dor retroesternal constituem queixas comuns. São observadas placas brancas ao exame endoscópico, e os raspados obtidos revelam a levedura em brotamento com pseudo-hifas
- Pele e unhas: pode ocorrer infecção superficial, tipicamente em áreas intertriginosas ou outras áreas quentes e úmidas. A infecção manifesta-se em forma de eritema, prurido e exantema característico. *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* são as causas mais comuns de onicomicose dos dedos das mãos e podem estar associadas à paroníquia. Pode ocorrer candidíase congênita em recém-nascidos, na forma de exantema eritematoso descamativo generalizado. A candidíase mucocutânea crônica é incomum, mas pode ser observada em pacientes com síndromes autoimunes congênitas ou outros defeitos da imunidade celular. As condições comumente diagnosticadas de modo incorreto como candidíase cutânea são psoríase, traumatismo ungueal crônico, carcinoma escamoso do leito ungueal, "síndrome da unha amarela" ou outras condições que devem ser consideradas e excluídas, quando apropriado. No acometimento cutâneo e ungueal em crianças, deve-se descartar a possibilidade de hipoparatireoidismo congênito de doença de Addison
- Candidemia: a candidíase invasiva é mais comumente causada pela disseminação hematogênica de *Candida* endógena em pacientes imunocomprometidos, frequentemente associada a perda da integridade da barreira mucosa do intestino ou a cateter venoso central de demora. Os sinais/sintomas podem ser variáveis, desde febre baixa e mal-estar até uma síndrome de sepse totalmente desenvolvida. A incidência da candidemia está aumentando em decorrência da infecção pelo HIV e outras doenças de imunodeficiência adquirida, uso crescente e potência das terapias imunossupressoras, intervenções em unidades de terapia intensiva, aumento da sobrevida de prematuros, maior uso de nutrição por via intravenosa crônica e outros fatores. *Candida albicans* é o microrganismo mais frequentemente isolado; todavia, outras espécies de *Candida* são cada vez mais responsáveis por casos de candidemia, o que resulta em aumento na taxa de resistência a agentes antifúngicos em pacientes com candidemia. As espécies de *Candida* têm atuação significativa na etiologia de infecções hospitalares da corrente sanguínea, sendo responsáveis por até 10% dessas infecções. A candidemia apresenta uma alta taxa de mortalidade atribuível. Os cofatores que contribuem para um resultado precário são idade avançada, candidíase disseminada e neutropenia grave e persistente
- Pneumonia: embora espécies de *Candida* sejam comumente isoladas de culturas de amostras das vias respiratórias inferiores, elas costumam ser contaminantes. A pneumonia primária por *Candida* é extremamente rara, mesmo em pacientes intubados. A pneumonia secundária por *Candida* ocorre raramente em pacientes com candidemia, porém o diagnóstico pode exigir técnicas invasivas e confirmação histopatológica
- Cardiovascular: podem ocorrer endocardite, nocardite ou pericardite. *Candida* é responsável por menos de 5% dos casos de endocardite, porém *C. albicans* é responsável por mais de 50% dos casos de endocardite fúngica. Os fatores de risco são presença de próteses valvares, consumo abusivo de substâncias IV, cirurgia de grande porte, doença valvar preexistente e uso crônico de cateteres IV profundos ou marca-passos. A apresentação da endocardite por *Candida* não pode ser diferenciada da endocardite bacteriana baseando-se apenas nas manifestações clínicas. Os pacientes com endocardite causada por *Candida* correm alto risco de embolização, e os locais comuns são cérebro, olhos, rins, fígado, pele e baço
- SNC: as infecções são incomuns, mas podem surgir como infecções secundárias em pacientes com candidemia, ou como complicação de neurocirurgia ou *shunt* ventricular crônico. A apresentação clínica não é típica

- Ocular: a coriorretinite ou a endoftalmite são habitualmente causadas por disseminação hematogênica e podem constituir o primeiro sinal de candidíase invasiva. Queratite e alguns casos de coriorretininte ou endoftalmite são causadas por traumatismo ou cirurgia. Os pacientes apresentam dor e perda da acuidade visual. Recomenda-se um exame oftalmológico para todos os pacientes com candidemia. Os achados característicos são confirmados por cultura
- Ossos e articulações: as infecções podem resultar de traumatismo direto, injeção ou cirurgia articular ou podem ser secundárias à disseminação hematogênica. Essas infecções podem surgir muitos meses após o incidente infeccioso; o início é frequentemente gradual e sutil. As vértebras são mais comumente acometidas no indivíduo idoso, enquanto a infecção dos ossos longos é mais comum em crianças. O diagnóstico é estabelecido pelo isolamento de *Candida* a partir de amostras coletadas do osso ou da articulação
- Abdominal: podem ser isoladas espécies de *Candida*, como as componentes comuns da flora gastrintestinal endógena, em quase todo processo infeccioso do abdome. A peritonite específica por *Candida* pode ser observada em pacientes submetidos à diálise peritoneal crônica. A infecção por *Candida* é uma complicação bastante comum em pacientes que se recuperam de pancreatite aguda de outras causas. A candidíase hepatoesplênica pode complicar a resolução da neutropenia em pacientes submetidos a esquemas quimioterápicos para tratamento de neoplasias malignas hematológicas. O fígado e o baço podem ter sido invadidos durante um episódio identificado ou não reconhecidode candidemia, embora exista a possibilidade de *Candida* ter se introduzido pela vascularização porta. Os pacientes apresentam febre, náuseas, vômitos, anorexia e dor no quadrante superior direito. Formam-se microabscessos distintos no fígado e no baço, que podem ser detectados por vários exames de imagem.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: as culturas positivas de amostras de locais normalmente estéreis sustentam o diagnóstico, porém as culturas precisam ser interpretadas com cautela para descartar a possibilidade de contaminação pela flora endógena. A detecção de candidúria em pacientes com cateteres na bexiga tende mais a representar uma colonização. Todavia, em pacientes com corpos estranhos no sistema urinário, a candidúria significativa pode constituir um marcador de obstrução, diabetes melito ou outra condição grave. Não existe nenhuma relação bem definida entre o número de *Candida* na urina (unidades formadoras de colônia/mℓ) e sua importância clínica, como no caso das bactérias. O isolamento de *Candida albicans* de amostras de escarro e outras amostras das vias respiratórias é comum, porém raramente está associado a infecção pulmonar. Na infecção do SNC, o isolamento de *Candida* do LCS é diagnóstico, porém a concentração dos microrganismos pode estar muito baixa, de modo que, para estabelecer o diagnóstico, pode ser necessário repetir o teste e utilizar um grande volume de LCS por amostra.

Detecção direta dos microrganismos em amostras de tecido ou amostras clínicas: quando associada a sinais de inflamação ou lesão tecidual, pode proporcionar uma detecção confiável da infecção. O diagnóstico de candidíase orofaríngea, esofágica ou vulvovaginal pode serestabelecido com base no aspecto clínico e nos fatores de risco. Pode-se obter uma confirmação pelo exame de raspados das áreas afetadas com preparação a fresco ou coloração de Gram. Um exame direto negativo não afasta a possibilidade de candidíase da mucosa.

Histopatologia: revela células leveduriformes e formas miceliais, ruptura epitelial por microrganismos que invadem através das células da mucosa e inflamação submucosa na candidíase da mucosa. Na candidíase de tecidos profundos, revela os microrganismos que invadem e rompem o tecido infectado.

Sorologia: a detecção de anticorpos tem valor limitado do diagnóstico de candidíase.

Principais exames laboratoriais: os níveis de ALP estão elevados em pacientes com candidíase hepatoesplênica.

COCCIDIOIDOMICOSE

❑ Definição

A coccidioidomicose é causada por fungos dimórficos do gênero *Coccidioides* (*Coccidioides immitis* e

Coccidioides posadasii). As espécies de *Coccidioides* são endêmicas nas regiões desérticas do hemisfério ocidental, como sudoeste dos EUA e Califórnia. A infecção é contraída pela inalação de artroponídios produzidos pela forma micelial no ambiente.

❑ Quando suspeitar?

- Existe um amplo espectro da doença. A doença assintomática ou discreta é comum, com base nos estudos soroepidemiológicos. O risco de infecção clínica aumenta com exposição crescente à poeira (ou seja, nos períodos de seca após períodos de chuva) em regiões endêmicas e em pacientes imunocomprometidos. A doença desenvolve-se habitualmente dentro de 1 a 4 semanas após a exposição
- A doença sofre resolução espontânea na maioria dos pacientes, o que resulta em imunidade vitalícia. Todavia, é provável que a recuperação não esteja associada a uma cura microbiológica completa: a infecção recrudescente foi bem identificada em pacientes, em consequência do imunocomprometimento adquirido, conforme observado em neoplasias malignas, infecção pelo HIV e terapia imunossupressora
- A "febre do vale" constitui a manifestação mais comum da doença. Essa síndrome costuma estar associada a febre baixa e pneumonia, com tosse e dor torácica pleurítica. Os sintomas sistêmicos são comuns, como fadiga e artralgias. Podem ser observados achados cutâneos, como eritema nodoso ou eritema multiforme. A rouquidão é rara. A doença grave e crônica pode ser observada em uma minoria de hospedeiros normais, porém é mais comum em pacientes imunocomprometidos e naqueles com condições específicas (p. ex., quimioterapia, terapia com glicocorticoides, neoplasia maligna hematológica, infecção pelo HIV, terapia imunossupressora para doença autoimune, doença pulmonar crônica preexistente e/ou transplante de órgãos sólidos)
- Os sinais e sintomas de doença grave e crônica estão relacionados com o sistema orgânico acometido e com o grau de lesão tecidual. As manifestações comuns de doença progressiva consistem em disseminação cutânea, doença pulmonar extensa, meningite, osteomielite e/ou artrite séptica.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: as espécies de *Coccidioides* crescem na maioria dos meios microbiológicos de rotina, como aqueles usados para cultura bacteriana, frequentemente dentro de vários dias. É importante avisar o laboratório quando se solicita o exame de uma amostra de um paciente com suspeita de coccidiodomicose; *Coccidioides* representa um fator de risco significativo para infecção adquirida em laboratório. As hemoculturas raramente são positivas para *Coccidioides*, mesmo com evidências de disseminação hematogênica.

- *Detecção direta*: a detecção de esférulas, a forma tecidual de *Coccidioides*, constitui um forte preditor específico de infecção
- *Sorologia*: a maioria dos pacientes, senão todos eles, desenvolve anticorpos específicos contra *Coccidioides* em resposta à infecção. O aparecimento dos anticorpos pode demorar vários meses após o início da infecção aguda. A falha ou a demora na soroconversão são maiores em pacientes imunocomprometidos, e o diagnóstico de coccidioidomicose não é excluído pela obtenção de resultados negativos. Os títulos podem cair para níveis indetectáveis durante a evolução da doença em pacientes com resolução da infecção aguda. Recomenda-se repetir o teste em pacientes com resultados negativos, se ainda houver um alto índice de suspeita. Dispõe-se de vários métodos sorológicos:
  - *Anticorpos contra FC*: os ensaios de FC indicam, principalmente, a existência de anticorpos IgG. Tipicamente, esses anticorpos surgem mais tardiamente, porém são mais persistentes do que os anticorpos precipitina. Títulos elevados de anticorpos contra FC são mais comumente observados em pacientes com infecção extensa. As alterações nos títulos de anticorpos contra FC podem ser utilizadas para prever a progressão ou a regressão da doença
  - *EIA*: foram desenvolvidas técnicas de EIA, que são sensíveis e específicas para a detecção dos anticorpos IgG e IgM no soro e no LCS. Os métodos de EIA representam o método sorológico mais eficiente; todavia, os resultados podem não exibir uma correlação exata com outros métodos
  - *Aglutinação do látex*: tal método é conveniente em ambientes com recursos limitados, porém a ocorrência aumentada de reações falso-positivas restringe seu uso

- *Anticorpos precipitina*: são utilizados reagentes de antígenos de carboidrato da parede celular para detectar anticorpos específicos pela formação de precipitina. Os anticorpos precipitina pertencem, principalmente, à classe IgM. Aproximadamente 90% dos pacientes desenvolvem anticorpos precipitina nas primeiras semanas de infecção sintomática, porém os níveis declinam com a resolução da infecção. Foram relatadas reações cruzadas com *Histoplasma capsulatum* e *B. dermatitis*
- *Reatividade a testes cutâneos*: pacientes com coccidioidomicose desenvolvem hipersensibilidade a antígenos específicos, que se manifesta por eritema e endurecimento no local da injeção intradérmica. O teste cutâneo pode ser útil para estudos soroepidemiológicos. A utilidade do teste é limitada para a doença aguda, visto que a reatividade a testes cutâneos não é capaz de diferenciar a infecção aguda da pregressa; muitos pacientes com coccidioidomicose podem ser anérgicos, em decorrência da doença subjacente ou da terapia.

Exames laboratoriais de rotina: esses exames são, em sua maioria, inespecíficos. Com frequência, ocorrem diminuição da contagem de linfócitos do sangue periférico, aumento da VHS e discreta elevação da contagem de leucócitos; pode ocorrer eosinofilia.

Radiologia: os exames radiológicos anormais são comuns na doença pulmonar e extrapulmonar e ajudam a delinear a extensão da doença. A cintigrafia óssea pode ser usada para rastreamento de osteomielite.

- *Artrite séptica*: a artroscopia com biopsia sinovial pode ser usada para estabelecer o diagnóstico de infecção
- *Meningite*: a cultura costuma ser negativa. Pleocitose mononuclear (100 a 200 leucócitos/μl), diminuição da glicose e aumento das proteínas. A detecção de anticorpo IgG específico é diagnóstica de meningite no LCS não diluído, e esse anticorpo é detectado em, aproximadamente, 75% dos pacientes com meningite causada por *Coccidioides*. Pode-se usar a sorologia para identificar a resposta à terapia antifúngica. A detecção de IgG específica pode ser utilizada para identificar a ocorrência de recidiva dentro de 1 a 2 anos após o término da terapia. Os títulos em amostras de soro são frequentemente negativos ou apenas positivos limítrofes.

CRIPTOCOCOSE (CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS)

❑ Definição

Várias espécies do gênero *Cryptococcus*, como *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, são capazes de causar doença em seres humanos. A distribuição geográfica típica do *C. gattii* restringe-se a regiões tropicais e subtropicais com eucaliptos. Por outro lado, o *Cryptococcus neoformans* tem distribuição mundial e é responsável pela maioria dos casos de criptococose no mundo inteiro. Os microrganismos são capazes de sobreviver no intestino de pombos e seus excrementos secos; tal aspecto é, provavelmente, responsável pela sua ampla distribuição no ambiente. A infecção é adquirida pela inalação de microrganismos presentes no ambiente, e não ocorre transmissão interpessoal.

❑ Quando suspeitar?

Em indivíduos imunocompetentes, a exposição resulta habitualmente em doença assintomática ou discreta autolimitada; a doença progressiva e a doença crônica são incomuns. Todavia, os pacientes imunocomprometidos correm risco de desenvolver doença mais grave, com progressão para tecidos extrapulmonares. As condições associadas a risco aumentado de criptococose disseminada são AIDS, terapia com glicocorticoides, transplante de órgãos, neoplasia maligna e/ou sarcoidose. Os tipos de infecção são:

- *Pulmonar*: os sintomas de criptococose pulmonar consistem em dor torácica, tosse, dispneia, febre, produção de escarro e perda de peso. Pode ocorrer disseminação hematogênica
- *SNC*: em uma proporção significativa de pacientes com AIDS que apresentam criptococose pulmonar clinicamente significativa, ocorre progressão para a meningoencefalite criptocócica ou infecção em outros órgãos. Os sintomas frequentes consistem em alteração do estado mental, febre, cefaleia, crises convulsivas e distúrbios visuais

- *Ossos e articulações*: em geral, ocorre osteomielite nas vértebras ou em proeminências ósseas, devido à disseminação hematogênica a partir de uma infecção pulmonar primária. Pode ocorrer artrite criptocócica por disseminação de osteomielite contígua
- *Linfadenopatia*: habitualmente cervical ou supraclavicular
- *Próstata*: pode ocorrer infecção assintomática e persistente da próstata, mais comumente em pacientes com AIDS, que atua como reservatório de infecção recorrente
- *Cutânea*: pode representar a infecção primária, porém costuma resultar de disseminação hematogênica de uma infecção pulmonar primária. Foi descrita uma ampla variedade de lesões cutâneas.

❑ Achados laboratoriais

Radiologia: em pacientes imunocompetentes, são observados mais comumente nódulos solitários ou alguns nódulos não calcificados. A cavitação é incomum. Em pacientes com AIDS, é comum a ocorrência de infiltrados intersticiais bilaterais, que podem simular uma infecção por *Pneumocystis jirovecii* (antes *Pneumocystis carinii*) ou outra infecção oportunista.

Coloração de Gram: a coloração de Gram pode revelar leveduras compatíveis com *C. neoformans*.

Cultura: o *Cryptococcus neoformans* pode ser isolado de 90 a 100% das amostras infectadas obtidas de pacientes com criptococose. Foi relatada a ocorrência de coinfecção por outros patógenos oportunistas em pacientes com AIDS que apresentam criptococose pulmonar.

Histopatologia: o *Cryptococcus neoformans* pode ser identificado em material de biopsia por vários corantes, como H-E, prata, Fontana-Masson e mucicarmina.

Sorologia: As provas sorológicas não são úteis para o diagnóstico de infecção criptocócica aguda.

Antígeno criptocócico (AC): a detecção de antígeno polissacarídico específico é sensível e específica para o diagnóstico de criptococose. Os ensaios de aglutinação do látex são mais comumente usados e fornecem resultados rápidos. O AC pode ser detectado no LCS de mais de 90% dos pacientes com meningite criptocócica. O AC do soro também pode ser usado como rastreamento menos sensível para a meningite ou a infecção criptocócica em outros locais, porém deve ser confirmado por cultura do local infectado.

Os títulos de antígeno criptocócico no LCS mostram-se úteis para prever o resultado e para monitorar a terapia em pacientes com AIDS que apresentam meningoencefalite criptocócica. Um título inicial igual ou inferior a 1:2.048 indica um resultado favorável. Existe a probabilidade de recidiva em pacientes com títulos persistentemente elevados de AC, a despeito da terapia antifúngica efetiva. Resultados falso-positivos na pesquisa de antígeno criptocócico podem ser produzidos por fator reumatoide, reação cruzada com *Trichosporon beigelii* ou *Capnocytophaga canimorsus* ou sinérese do líquido do meio de cultura. O EIA não revela um efeito de pró-zona e não é afetado pelo fator reumatoide. O tempo total para a obtenção dos resultados do EIA é maior do que a prova de aglutinação do látex.

Achados laboratoriais (meningite criptocócica): deve-se considerar a possibilidade de meningite, independentemente dos sintomas, em pacientes imunocomprometidos com criptococose pulmonar, e devem-se efetuar os exames complementares relevantes. A recidiva é menos frequente quando o aumento das proteínas e das células é pronunciado, em lugar de moderado. Um prognóstico sombrio é sugerido quando o exame inicial do LCS é positivo com o uso de tinta nanquim, baixos níveis de glicose (< 20 mg/dℓ) e baixa contagem de leucócitos (< 20/μl).O hemograma completo e a VHS permanecem habitualmente normais.

Achados do LCS: a cultura positiva está relacionada com o volume de LCS e melhora quando se dispõe de 10 ml ou mais de amostra. O nível de proteína está aumentado em 90% dos pacientes (< 500 mg/dℓ). O nível de glicose está moderadamente diminuído em, aproximadamente, 55% dos pacientes. A contagem de células do LCS quase sempre está aumentada, porém com ≤ 800 células (com mais linfócitos do que leucócitos).

ESPOROTRICOSE

❑ Definição

A esporotricose é uma infecção subaguda a crônica, causada pelo fungo dimórfico térmico, *Sporothrix schenckii*. A esporotricose ocorre, principalmente, na América do Norte, na América do Sul e no Japão, porém são observados casos espalhados pelo mundo inteiro. No ambiente, esse microrganismo é encontrado na fase de bolor e está associado ao solo e às plantas com espinhos, como rosas. A infecção é transmitida mais comumente por inoculação traumática ou inoculação de superfícies cutâneas não intactas. Desse modo, a maioria das infecções está relacionada com atividades recreativas ou ocupacionais ao ar livre. A infecção pode disseminar-se a partir do local de infecção primária.

❑ Quando suspeitar?

A infecção extracutânea é mais comumente observada em pacientes com doenças subjacentes passíveis de comprometer a função imune, como alcoolismo, DM, DPOC e AIDS (rara).

- *Esporotricose linfocutânea*: inicialmente, forma-se uma lesão papular com eritema sobrejacente no local de inoculação. É comum que a lesão sofra ulceração. Lesões semelhantes surgem ao longo da drenagem linfática a partir do local primário de infecção. Em geral, as lesões da esporotricose linfocutânea são apenas minimamente dolorosas. Em geral, não há sintomas sistêmicos
- *Esporotricose pulmonar*: a esporotricose pulmonar costuma ocorrer em homens alcoólicos. Os sinais e sintomas podem simular a tuberculose. A radiografia de tórax revela comumente doença nos lobos superiores, com cavitação, fibrose ou densidades nodulares. Os sintomas respiratórios consistem em tosse, dispneia e produção de escarro (que pode ser sanguinolento)
- *Esporotricose osteoarticular*: a esporotricose osteoarticular costuma ser causada por disseminação hematogênica a partir de uma infecção cutânea primária em homens alcoólicos. Em geral, observa-se a ocorrência de infecção articular nos membros: os joelhos, os cotovelos, os tornozelos e os punhos constituem os locais mais comumente acometidos. Pode ocorrer osteomielite em consequência de invasão local. Os pacientes apresentam dor, edema e diminuição da amplitude de movimento
- *Esporotricose do SNC*: a infecção do SNC é rara e ocorre, principalmente, em pacientes com AIDS ou com outros defeitos de células T. A infecção do SNC manifesta-se de modo subagudo, com febre e cefaleia.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: o exame histopatológico do tecido infectado revela uma resposta piogênica e granulomatosa mista. Pode-se observar a levedura típica em brotamento em "formato de charuto". A detecção melhora com o uso de corantes para fungos, como o ácido periódico Schiff ou a metenamina de prata. A coloração pela H&E pode demonstrar "corpúsculos asteroides" – levedura basofílica circundada por material eosinofílico, que provavelmente representa um complexo de antígeno-anticorpo.

Cultura: o isolamento de *S. schenckii* em cultura estabelece o diagnóstico definitivo de esporotricose. O microrganismo é facilmente isolado de material de biopsia ou aspirado de locais infectados. Em geral, o crescimento começa durante a primeira semana de incubação, porém as culturas são habitualmente incubadas durante 4 semanas antes de serem consideradas negativas.

Sorologia: não atua significativamente no diagnóstico de infecção ativa.

Achados do LCS: os pacientes com meningite apresentam pleocitose linfocítica, baixo nível de glicose e aumento das proteínas.

FUSARIOSE

❑ Definição

A fusariose é causada pela infecção por espécies do gênero *Fusarium*. Esses fungos forma hifas septadas e não pigmentadas. São fungos saprofíticos, com ampla distribuição no ambiente. A doença é transmitida, principalmente, por inalação ou por inoculação direta, habitualmente em um local de traumatismo. A proliferação no local de inoculação pode resultar em infecção localizada ou em doença disseminada.

❑ Quando suspeitar?

Os principais fatores de risco para a infecção invasiva consistem em neoplasia maligna hematológica, sobretudo em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas, tratamento com glicocorticoides, neutropenia prolongada e ruptura da integridade da pele(p. ex., queimaduras, colocação de cateter venoso central de uso prolongado e traumatismo). A doença significativa é incomum em pacientes imunocompetentes. À semelhança de outros fungos filamentosos oportunistas, o *Fusarium* pode causar diversas doenças, desde as superficiais e alérgicas até aquelas localmente invasivas e disseminadas, acometendo vários órgãos. Os pacientes acometidos e as manifestações clínicas são os seguintes:

- *Pacientes imunocompetentes*: observa-se mais comumente a presença de infecção localizada; a onicomicose e a queratite constituem os tipos mais comuns de infecção. Infecções em outros locais, como sinusite, infecção pulmonar e infecção associada a corpo estranho, também são descritas, porém ocorrem com pouca frequência. A queratite é observada quase exclusivamente em usuários de lentes de contato e pode estar associada a uso de soluções específicas para essas lentes
- *Pacientes imunocomprometidos*: a infecção invasiva e disseminada é mais comum em pacientes imunocomprometidos; os pacientes com neutropenia grave e prolongada são os que correm maior risco. Em geral, os pacientes imunocomprometidos com fusariose apresentam sepse associada a hemoculturas positivas e lesões cutâneas. As lesões cutâneas podem ocorrer como local primário de infecção, porém constituem o local mais comum de infecção disseminada, ocorrendo na maioria de pacientes com doença sistêmica. Tipicamente, os pacientes apresentam várias lesões dolorosas. As lesões papulares ou nodulares são mais comuns nos membros. Em geral, evoluem para necrose central com eritema circundante.

❑ Achados laboratoriais

Histopatologia: são observadas hifas segmentadas e hialinas, com ramificação em ângulo agudo e ângulo reto, nos tecidos. As hifas não podem ser diferenciadas com segurança de outros fungos oportunistas, como *Aspergillus* e *Scedosporium*, porém a presença de esporulaçãoadventícia *in vivo* não é observada com o *Aspergillus* e sugere uma infecção causada por *Fusarium* ou *Scedosporium*. A angioinvasão pode ser evidente, com necrose distal devido ao comprometimento vascular.

Cultura: as espécies de *Fusarium* crescem bem em meios de cultura não seletivos para isolamento de fungos. A identificação acurada da espécie depende de testes especializados, como sequenciamento do ácido nucleico ou reação da cadeia da polimerase específica, porém não está amplamente disponível. Dispõe-se de um teste de sensibilidade a antifúngicos padronizado.

Outros achados: o ensaio para (1,3)-β-D-glicana costuma ser positivo na doença invasiva, porém não é específico da fusariose. O teste de galactomanana é negativo.

HISTOPLASMOSE

❑ Definição

A histoplasmose é causada pelo fungo dimórfico térmico *Histoplasma capsulatum*. Existem duas variantes, *H. capsulatum* var *capsulatum* e *H. capsulatum* var *duboisii*. *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* é endêmico no leste dos EUA (bacias dos rios Mississippi, Ohio e Lawrence) e na América Latina. *Histoplasma capsulatum* var *doboisii* ocorre na África (Gabão, Uganda e Quênia) e está associado a menor frequência de infecção pulmonar, porém mais frequentemente a infecções cutâneas e ósseas. O *habitat* natural do *H. capsulatum* é o solo com alto teor de nitrogênio, como aquele encontrado próximo a poleiros de aves ou em cavernas, onde o microrganismo prolifera em sua forma de fungo filamentoso. A infecção é transmitida pela inalação de conídios ou fragmentos de micélios.

❑ Quando suspeitar?

As infecções são, em sua maioria, assintomáticas. Os pacientes com defeitos nos mecanismos imunes mediados por células T correm maior risco de disseminação, reativação de infecção latente ou reinfecção. A exposição maciça

pode resultar em histoplasmose pulmonar aguda e maior risco de doença disseminada. As condições associadas à doença disseminada são AIDS, quimioterapia para neoplasia maligna, terapia com glicocorticoides, doença por imunodeficiência primária, transplante de órgãos sólidos e tratamento com bloqueadores do fator de necrose tumoral. A histoplasmose pulmonar pode simular a tuberculose, outras micoses endêmicas ou outras doenças pulmonares subagudas ou crônicas. A histoplasmose deve ser considerada em pacientes com pneumonia que correm risco epidemiológico.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: a detecção direta tem mais utilidade para a histoplasmose aguda com detecção de células leveduriformes em amostras de pacientes infectados. Em preparações a fresco ou no exame histológico, pode-se observar uma pequena levedura em brotamento (2 a 5 μm), frequentemente dentro de células mononucleares.

Cultura: a cultura de amostras de pulmão, pele e lesões da mucosa, escarro, LBA, lavado gástrico, sangue ou medula óssea pode estabelecer um diagnóstico específico. Recomenda-se a hemocultura fúngica para todos os pacientes com histoplasmose. Podem ser necessárias duas a três amostras para a detecção sensível do microrganismo. A cultura fúngica de amostra de medula óssea é positiva na maioria dos pacientes com citopenias ou outros sinais de insuficiência medular. As hemoculturas e as culturas de medula óssea são positivas em 50 a 70% dos pacientes. A cultura de amostras respiratórias é positiva em < 40% dos casos pulmonares agudos, porém em até 85% dos pacientes com doença pulmonar crônica. A cultura de tecidos de locais infectados é positiva em 25 a 30% dos pacientes. A cultura também é positiva em, aproximadamente, 50% dos pacientes com meningite, porém é necessário um grande volume de LCS para detectar a histoplasmose do SNC por cultura. Recomenda-se repetir a cultura em várias ocasiões. As culturas podem levar até 8 semanas para fornecer resultados positivos. Assim, a decisão terapêutica inicial baseia-se, com frequência, nos achados clínicos e em outros resultados laboratoriais.

Histologia: com mais frequência, são observados granulomas, agregados linfo-histiocíticos e infiltrados de células mononucleares no exame histopatológico com o uso de métodos de coloração de rotina; a coloração para realçar os fungos, como a metenamina de prata ou o ácido periódico de Schiff, melhora a detecção das células leveduriformes nos tecidos. A biopsia (com coloração especial) de lesões cutâneas e da mucosa, de medula óssea e do sistema RE fornece um diagnóstico inicial em, aproximadamente, 45% dos casos. A demonstração do *H. capsulatum* em esfregaços de sangue periférico, creme leucocitário, medula óssea (positiva em 25 a 60% dos casos) ou secreções respiratórias constitui frequentemente o método mais rápido de diagnóstico. Recomenda-se a cultura para fungos para melhorar a sensibilidade da detecção.

Detecção de antígenos:

- O antígeno específico de *Histoplasma capsulatum* pode fornecer um diagnóstico acurado no estágio inicial da histoplasmose aguda, sobretudo em pacientes com doença grave e progressiva. A sensibilidade da detecção de antígeno aumenta com o exame de amostras de urina, sangue e líquido do LBA e amostras de outros locais potencialmente infectados. O antígeno pode ser detectado em ≥ 75% dos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda difusa
- A detecção do antígeno é sobretudo útil na doença disseminada, quando os pacientes podem não exibir uma resposta humoral significativa. O antígeno na urina é positivo em, aproximadamente, 90% dos pacientes com doença disseminada, em cerca de 20% dos pacientes com doença autolimitada aguda e em < 10% daqueles com doença pulmonar cavitária crônica
- O teste do antígeno no soro é menos sensível do que na urina e fornece resultados positivos em, aproximadamente, 70% dos pacientes com doença disseminada. O antígeno é detectado no LCS de < 50% dos pacientes com meningite; um antígeno positivo precisa ser interpretado com cautela, visto que são observadas reações cruzadas na meningite por *Coccidioides*. (Os anticorpos no LCS também podem exibir reação cruzada.) O antígeno é positivo no líquido do LBA em cerca de 70% dos pacientes com histoplasmose pulmonar
- Um título de antígeno crescente ou uma reconversão para antígeno positivo podem constituir um sinal de recidiva. O antígeno torna-se indetectável após terapia antifúngica. Raramente, podem ser observadas reações cruzadas em pacientes com blastomicose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose ou outra

doença fúngica invasiva.

Sorologia:

- Os testes de FC e de imunodifusão (ID) têm maior utilidade para o diagnóstico de histoplasmose. Os métodos de triagem com EIA são menos sensíveis e menos específicos. As reações positivas de FC e ID constituem marcadores de histoplasmose ativa. Por sua vez, a soropositividade de fundo em áreas endêmicas é baixa. Entretanto, as reações positivas podem se dever a doença autolimitada assintomática. Os resultados das provas sorológicas precisam ser interpretados tendo em vista as informações clínicas e outros achados laboratoriais
- A detecção do anticorpo específico contra *H. capsulatum* é obtida em, aproximadamente, 90% dos pacientes com infecção pulmonar aguda; todavia, como pode não haver soroconversão por vários meses após o início da infecção, os testes com resultados negativos devem ser repetidos depois de 4 a 6 semanas. Praticamente todos os pacientes com doença disseminada ou pulmonar crônica são soropositivos
- Os títulos de FC são discretamente mais sensíveis, porém menos específicos do que o teste de imunodifusão para o diagnóstico de histoplasmose. Um único título de FC no soro de ≥ 1:32 ou um aumento de quatro vezes no título de FC são extremamente sugestivos de histoplasmose ativa; um título de FC < 1:8 é considerado negativo. São observados títulos crescentes de FC em > 95% dos pacientes com infecção primária sintomática. Um título de FC de ≥ 1:8 no LCS constitui uma evidência de histoplasmose meníngea. Todavia, os anticorpos no LCS podem não ser detectados até a 3ª à 6ª semana de infecção. Os títulos de FC positivos persistem por vários meses ou anos. O prognóstico não é indicado pelo nível ou pelas alterações dos títulos. A detecção de IgG e de IgM não é clinicamente útil, em virtude da alta incidência de resultados falso-positivos e falso-negativos.

Principais exames laboratoriais: os níveis séricos elevados de aminotransferases e bilirrubina sugerem comprometimento hepático. É mais comum a ocorrência de anemia, leucopenia e trombocitopenia (60 a 80% dos casos) no tipo agudo do que nos tipos disseminados subagudo ou crônico. Os níveis séricos elevados de LDH podem fornecer um indício da forma disseminada em pacientes com AIDS.

Achados no LCS: pleocitose linfocítica, aumento das proteínas e diminuição da glicose.

MUCORMICOSE

❑ Definição

A mucormicose descreve doenças causadas por fungos filamentosos oportunistas e sem septos da ordem *Mucorales*. Espécies do gênero *Rhizopus* são responsáveis pela maioria das infecções clínicas, seguidas do gênero *Mucor*. A maioria das espécies cresce muito rapidamente em culturas. Com frequência, a infecção clínica está associada a uma alta taxa de mortalidade, perda de função e desfiguração. As infecções são adquiridas, em sua maioria, pelas vias respiratórias, o que causa infecção local e, subsequentemente, disseminação. Os microrganismos das vias respiratórias superiores podem ser deglutidos, o que resulta em infecção gastrintestinal. Os microrganismos são capazes de proliferar na presença de altas concentrações de glicose e também têm a capacidade de invadir os vasos sanguíneos, resultando em infarto tecidual. A transmissão hospitalar, a infecção em consequência da ingestão de alimento contaminado e a inoculação traumática constituem modos de transmissão menos comuns, porém bem descritos. Não ocorre transmissão interpessoal.

❑ Quando suspeitar?

Embora qualquer órgão possa ser acometido na mucormicose, o sistema respiratório constitui o local mais comum de infecção primária. As infecções primárias podem ser seguidas de infecção disseminada. É necessário um alto índice de suspeita para o diagnóstico eficiente de mucormicose; o diagnóstico precoce é fundamental para uma intervenção apropriada e a instituição da terapia antifúngica. Os fatores que predispõem à infecção são AIDS, terapia com desferroxamina, diabetes melito, terapia com glicocorticoides, neoplasias malignas hematológicas, terapia imunossupressora, neutropenia, insuficiência renal e transplante de órgãos sólidos. Os locais comuns de infecção são os seguintes:

- *Rinocerebral*: a doença rinocerebral constitui a manifestação mais comum da mucormicose, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes. A infecção primária começa na mucosa nasal e, em seguida, pode se disseminar por palato, seios paranasais, órbita, outras estruturas faciais ou cérebro. Em geral, os pacientes apresentam sintomas semelhantes à sinusite bacteriana, com febre, secreção purulenta e cefaleia. A infecção é comumente unilateral. Há formação de escara na mucosa acometida, e a secreção nasal pode ser sanguinolenta. A extensão ipsolateral pode resultar em ulceração e necrose dos seios ou do palato. O comprometimento ocular manifesta-se com dor orbital, proptose, oftalmoplegia, anormalidades visuais, conjuntivite e inflamação e edema das pálpebras. O cérebro pode ser acometido por disseminação da infecção através da dura-máter, causando trombose do seio cavernoso e doença cerebral. A mucormicose cerebral manifesta-se por paralisia de nervos cranianos, alteração do nível de consciência ou ruptura grave da função cerebral. O comprometimento dos vasos sanguíneos pode resultar em sintomas de acidente vascular encefálico
- *Pulmonar*: a doença pulmonar representa cerca de 10% dos casos de mucormicose e ocorre, principalmente, em pacientes imunocomprometidos. Os pacientes podem apresentar FOI e sintomas respiratórios que não respondem à antibioticoterapia. A doença pulmonar rapidamente progressiva pode exibir diversos padrões e simular a aspergilose pulmonar. A necrose pulmonar pode resultar em hemoptise maciça. A infecção pode progredir nos espaços e tecidos contíguos, como o diafragma, o mediastino e o coração
- *GI*: ocorre doença GI em < 10% dos pacientes. Os sinais e os sintomas dependem do tecido GI acometido e do tipo de patologia. Os sintomas são inespecíficos e consistem em dor abdominal e diarreia. As lesões ulcerativas são comuns e podem levar à perfuração ou ao sangramento maciço, com hematêmese e hemorragia digestiva baixa
- *Cutânea*: a infecção cutânea é causada pela inoculação direta do fungo filamentoso infeccioso nos tecidos ou por disseminação a partir dos locais de infecção primária. Cerca de 15% dos casos de mucormicose são cutâneos. As lesões nodulares podem exibir equimose, com palidez circundante. As lesões podem ser crônicas ou rapidamente progressivas. Os membros são mais comumente acometidos, porém 35 a 40% dos casos ocorrem na cabeça, no pescoço ou no tórax. A taxa de mortalidade é mais alta nas lesões centrais
- *Disseminada*: ocorre infecção disseminada em cerca de 5% dos pacientes; os sinais e os sintomas dependem da extensão da disfunção dos tecidos acometidos. A doença de órgãos específicos pode ser aparente, porém inespecífica. Desse modo, é de suma importância ter um alto índice de suspeita, com base na doença subjacente e nos achados clínicos do paciente.

❑ Achados laboratoriais

Histopatologia: o tecido infectado é necrótico, hemorrágico, trombótico ou pálido, dependendo do grau e do tipo de comprometimento vascular. A inflamação não é proeminente na infecção aguda. Pode-se observar a ocorrência de angioinvasão.

Cultura: devem ser obtidas amostras para cultura fúngica; todavia, as culturas podem ser negativas, dependendo da localização e do tipo de infecção, bem como do processamento das amostras. Um processamento vigoroso pode causar dano às hifas, o que resulta em culturas falso-negativas. Assim, quando há suspeita de mucormicose, o laboratório deve ser alertado para usar protocolos de processamento suave, como fragmentação delicada do tecido, em vez de sua homogeneização. As culturas podem ser positivas com amostras de seio nasal ou tecido da concha nasal agudamente infectados ou de secreção nasal. As culturas de amostras do LCS raramente contribuem para o diagnóstico. A mucormicose não pode ser descartada por culturas negativas. Além disso, as culturas positivas precisam ser interpretadas com cautela, a fim de excluir uma possível contaminação.

PARACOCCIDIOIDOMICOSE (PARACOCCIDIOIDES BRASILIENSIS)

❑ Definição

A paracoccidiodomicose é causada pelo fungo dimórfico térmico *Paracoccidioides brasiliensis*. Esse

microrganismo é endêmico em áreas úmidas, de vegetação densa e alto grau de umidade da América do Sul e América Central. A incidência da paracoccidioidomicose é maior no Brasil.

❑ Quando suspeitar?

Na maioria dos casos, as infecções permanecem assintomáticas ou discretas, porém a recuperação clínica pode não estar associada a uma cura microbiológica. A infecção dormente pode levar a uma infecção sintomática recorrente por ocasião de imunodeficiência adquirida. A doença é rara em crianças. A maioria das infecções sintomáticas ocorre em homens com ocupações ou outras atividades que favorecem um estreito contato com o ambiente. Os sintomas são inespecíficos e simulam a tuberculose, a histoplasmose ou outras condições. Os sintomas consistem em febre, tosse crônica, produção de escarro, dispneia, dor torácica, perda de peso e mal-estar. O risco de infecção é maior em pacientes que fumam, alcoólicos ou pacientes com AIDS. Não ocorre transmissão interpessoal.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: as amostras das vias respiratórias profundas, do LCS ou de tecido de granulomas, úlceras, linfonodos ou outros locais infectados revelam as grandes células leveduriformes características, com múltiplos brotos de base estreita (leme de barco). Tipicamente, observa-se uma resposta granulocítica monocítica mista.

Cultura: a cultura para fungos de rotina resulta em crescimento na fase de bolor, que revela a morfologia de micélios e conídios característica, porém inespecífica.

Sorologia: o diagnóstico é confirmado pela demonstração de anticorpos específicos utilizando técnicas de FC, ID e outras técnicas de detecção de anticorpos. A terapia bem-sucedida está associada a uma redução significativa dos títulos de anticorpos quando são testadas amostras de soro da fase aguda e da fase convalescente. O ensaio de ID quantitativo mostra-se sensível (> 95%) e específico (quase 100%) para o diagnóstico, e sua realização é recomendada.

Exames laboratoriais de rotina: recomenda-se a determinação dos níveis de cortisol pela manhã, bem como o teste de estimulação do ACTH, devido à frequência de comprometimento das glândulas suprarrenais. Recomenda-se, também, a realização de exames laboratoriais de rotina para avaliar a função dos órgãos infectados. Os achados comuns consistem em anemia, eosinofilia, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, hipergamaglobulinemia e elevação discreta das transaminases.

PNEUMOCYSTIS JIROVECII (ANTES P. CARINII)

Ver Capítulo 8, *Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos*.

Leitura sugerida

Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Blastomycosis: 2008 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1801–1812.

Cuellar-Rodriguez J, Avery RK, Lard M, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:710–716.

Dromer F, McGinnis MR. Chapter 12: Zygomycosis. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, (eds). *Clinical Mycology*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2003.

Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:1217–1223.

Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:85–92.

Kauffman CA. Sporotrichosis. *Clin Infect Dis*. 1999; 29:231–237.

Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:1255–1265.

Koo S, Bryar JM, Page JH, et al. Diagnostic performance of the (1 → 3)-β-D-glucan assay for invasive fungal disease. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1650–1659.

Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20:695–704.

Pera S, Patterson TF. Chapter 15 endemic mycoses. In: Anaissie EF, McGinnis MR, Pfaller MA, (eds). *Clinical Mycology*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2003.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:291–322.

Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13: 236–301.

Rex JH. Galactomannan and the diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2006;42: 1428–1430.

Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009; 360:1870–1884.

Sun H-Y, Wagener MM, Singh N. Cryptococcosis in solid-organ, hematopoietic stem cell, and tissue transplant recipients: evidence-based evolving trends. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1566–1576.

Yozwiak ML, Lundergan LL, Kerrick SS, et al. Symptoms and routine laboratory abnormalities associated with coccidioidomycosis. *West J Med*. 1988; 149:419–421.



DOENÇAS INFECCIOSAS CAUSADAS POR PATÓGENOS VIRAIS

Esta seção faz uma revisão sobre os vírus patogênicos responsáveis por uma ampla e diversificada gama de doenças. Os vírus patogênicos precisam da capacidade de multiplicação fora das células eucarióticas do hospedeiro, porém muitos deles não necessitam de células humanas para sua proliferação. Outros mamíferos, artrópodes ou outras espécies podem atuar como hospedeiros intermediários ou definitivos dos vírus patogênicos. As infecções virais são, em sua maioria, doenças autolimitadas e discretas e diagnosticadas, de modo presuntivo, com base nos sinais e sintomas clínicos. As provas sorológicas são mais comumente utilizadas quando há necessidade de um diagnóstico definitivo e podem ser realizadas para o diagnóstico de infecção aguda ou pregressa ou para determinar o estado imune de um hospedeiro.O diagnóstico de infecção viral também pode ser estabelecido de modo presuntivo pelos achados histopatológicos típicos; já a identificação específica pode ser feita por imunocoloração específica. O isolamento do vírus em culturas de células eucarióticas estabelece o diagnóstico definitivo, mas a sensibilidade da cultura para isolamento costuma cair de modo significativo após a resolução dos sintomas, e alguns vírus patogênicos não podem ser isolados em cultura. Cada vez mais, os procedimentos moleculares diagnósticos estão tendo importância no diagnóstico das infecções virais. Os métodos moleculares podem ser usados para diagnóstico, previsão de resposta a agentes antivirais, monitoramento da atividade da doença ou da resposta ao tratamento ou outras finalidades.

CAXUMBA

❑ Definição

A caxumba costuma ser uma infecção viral autolimitada e discreta. O vírus é extremamente contagioso e transmitido por perdigotos respiratórios. Os seres humanos constituem o único reservatório natural, e as crianças, sobretudo na era da pré-vacinação, foram os principais alvos de infecção. A incidência da caxumba teve uma queda de > 99% desde a introdução da vacina de vírus vivo, em 1967, porém surtos recentes foram observados nos EUA.

❑ Quando suspeitar?

- Após exposição, observa-se um período de incubação de 1 a 2 semanas, seguido do aparecimento de sintomas prodrômicos. Os sintomas prodrômicos são inespecíficos e consistem em febre, mal-estar, mialgias, anorexia e cefaleia. Em 95% dos pacientes, são observadas a tumefação e a hipersensibilidade características das glândulas parótidas. A tumefação das parótidas pode durar 7 a 10 dias. Pode ocorrer doença sutil em uma minoria de pacientes, normalmente adultos, que consiste em sintomas predominantemente respiratórios. A eliminação do vírus e a transmissão secundária começam durante o período prodrômico e alcançam seu máximo nos dias que antecedem o aparecimento da parotidite
- A caxumba está associada a várias complicações comuns
  - Até 10% dos pacientes desenvolvem meningite asséptica sintomática, com sintomas típicos de cefaleia, rigidez discreta da nuca e febre baixa

- Tipicamente, o exame do LCS revela pleocitose, com predomínio de linfócitos, nível normal ou discretamente elevado de proteínas e nível de glicose normal ou discretamente diminuído. A recuperação completa sem sequelas é a regra. Menos de 0,1% dos pacientes desenvolve encefalite por caxumba, com febre e nível alterado de consciência, crises convulsivas, paralisia, ataxia ou outras anormalidades do SNC. Pode não haver parotidite em 20 a 60% dos pacientes. A contagem de leucócitos do sangue periférico costuma ser normal. Uma pleocitose mononuclear discreta do LCS é típica (em média, 250/mℓ); o nível de proteína costuma ser normal ou discretamente elevado (≤ 100 mg/dℓ), enquanto a concentração de glicose está habitualmente normal, porém diminuída em ≤ 29% dos casos
- Amostras de soro e de LCS coletadas simultaneamente mostram um aumento no índice de anticorpos IgG anticaxumba (em 83% dos pacientes) e no índice de anticorpos IgM anticaxumba (em aproximadamente 67% dos pacientes com IgM no LCS). Detecta-se a presença de Ig oligoclonal no LCS em 90% dos casos. O vírus pode ser isolado do LCS por cultura. Foi relatado que a reação da cadeia da polimerase possibilita um diagnóstico mais rápido e mais sensível, em comparação com a cultura. A recuperação é habitualmente completa

▼ A surdez neurossensorial, com manifestações vestibulares ocasionais, constitui uma complicação bem documentada da caxumba

▼ A orquite, que se manifesta por febre alta e dor testicular intensa com tumefação dos testículos e do escroto, ocorre em 30 a 40% dos homens pós-puberais com caxumba. Tipicamente, os sintomas surgem cerca de 10 dias após o início da parotidite. Pode haver comprometimento unilateral ou bilateral. Tipicamente, a contagem de leucócitos e a VHS estão elevadas. A esterilidade completa é rara após a orquite por caxumba; todavia, pode-se observar uma redução da fertilidade em uma minoria de pacientes. Ocorre ooforite em 5 a 10% das mulheres pós-puberais

▼ Outras complicações incomuns da caxumba são artrite, pancreatite e miocardite. A caxumba em gestantes não está associada a anomalias congênitas.

❑ Achados laboratoriais

Cultura viral: o vírus da caxumba pode ser isolado da saliva, da urina ou do LCS em uma fase inicial da doença aguda. Em geral, utiliza-se a cultura viral para infecções complicadas, ou quando é necessário isolar um vírus, como no caso de investigação epidemiológica.

Sorologia: a caxumba é confirmada por um resultado positivo da IgM específica ou por uma mudança significativa dos títulos de IgG específica para caxumba em amostras de soro da fase aguda e da fase convalescente (2 a 4 semanas após o início agudo). Em geral, a IgM alcança seu nível máximo aproximadamente no 7º dia de doença aguda e persiste por 6 semanas ou mais. A resposta da IgM pode estar atenuada em pacientes já imunizados, e a obtenção de um resultado negativo não descarta a possibilidade de infecção por caxumba nessa população. Em geral, os níveis detectáveis de IgG alcançam seu nível máximo em 2 a 4 semanas e persistem por vários anos. Ver Triagem sorológica para caxumba (IgG e IgM) contra a caxumba) no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*.

Diagnóstico molecular: a reação da cadeia da polimerase em tempo real para sequências específicas do vírus da caxumba demonstrou melhorar a detecção da encefalite por caxumba.

Principais exames laboratoriais: a contagem de leucócitos e a VHS estão normais na infecção aguda. Pode-se observar uma discreta linfocitose relativa. Os níveis séricos e urinários de amilase estão elevados durante a primeira semana da parotidite; desse modo, um aumento nem sempre indica pancreatite. O nível sérico de lipase apresenta-se normal.

ENTEROVÍRUS, VÍRUS COXSACKIE E VÍRUS ECHO

❑ Definição

Os vírus Coxsackie e os vírus ECHO são espécies do gênero *Enterovirus*, da família Picornaviridae. Os enterovírus exibem ampla diversidade sorológica. Os enterovírus são muito estáveis no ambiente, o que possibilita sua sobrevida por longos períodos na água e em esgoto. Os seres humanos constituem o único hospedeiro natural das infecções enterovirais. Como o próprio nome sugere, os enterovírus causam infecção inicial no intestino. A infecção costuma ser adquirida por transmissão fecaloral. As infecções ocorrem no mundo inteiro.

❑ Quando suspeitar?

As crianças são mais frequentemente infectadas, embora as infecções por enterovírus ocorram em todas as idades. A resposta imune humoral parece ser mais importante no controle das infecções enterovirais; os pacientes com agamaglobulinemia correm risco de doença mais grave ou crônica. As síndromes comuns e clinicamente significativas são miocardite, mialgia, pleurodinia, infecção neonatal, meningite asséptica, conjuntivite, doença da mão-pé-boca, herpangina e infecções das vias respiratórias superiores e inferiores.

❑ Achados laboratoriais

As infecções enterovirais são, em sua maioria, discretas e autolimitadas e podem ser diagnosticadas sem nenhum exame laboratorial específico. No caso de doença grave, os possíveis exames complementares são:

Cultura viral: o isolamento do vírus em cultura tem sido o método tradicional para o diagnóstico específico da infecção enteroviral. O crescimento de enterovírus específicos é variável em diferentes linhagens celulares, e o padrão de crescimento em cultura pode proporcionar uma identificação presuntiva preliminar de um grupo específico. Alguns vírus Coxsackie do grupo A não crescem em cultura celular. O isolamento de uma espécie de *Enterovirus* do LCS estabelece o diagnóstico de meningite enteroviral. Embora o isolamento de enterovírus de amostras de fezes ou da nasofaringe seja comumente obtido em pacientes com doença enteroviral grave, como a meningite, as culturas positivas de amostras desses locais precisam ser interpretadas com cautela: pode-se observar uma "colonização" transitória não relacionada com a síndrome clínica para a qual foi coletada a amostra.

Testes moleculares diagnósticos: vários exames complementares comercialmente disponíveis demonstraram ter alta sensibilidade e especificidade na detecção das infecções enterovirais. Os NAAT mostraram-se particularmente úteis no diagnóstico de meningite asséptica e ajudam a descartar a meningite bacteriana em crianças que apresentam febre e sinais de irritação meníngea durante o verão.

Sorologia: não tem utilidade no estabelecimento do diagnóstico.

Principais exames laboratoriais típicos: o hemograma completo e a contagem de leucócitos estão tipicamente normais ou exibem apenas anormalidades discretas e inespecíficas.

Achados do LCS: a meningite enteroviral apresenta pleocitose moderada (< 1.000 células mononucleares; pode-se observar um predomínio de PMN no início), níveis normais ou discretamente reduzidos de glicose, e níveis normais ou discretamente aumentados de proteína.

GASTRENTERITE POR NOROVÍRUS (AGENTE DE NORWALK)

❑ Definição

O *Norovirus* foi identificado como importante causa de gastrenterite epidêmica e endêmica. O agente de Norwalk foi descoberto por imunomicroscopia eletrônica de amostras de fezes de pacientes com diarreia. Subsequentemente, esses vírus foram classificados por técnicas moleculares como membros da família Caliciviridae. O vírus não é envelopado e apresenta um genoma constituído de um único RNA de filamento positivo. A diversidade genética e imunológica nos vírus isolados de amostras clínicas é significativa. Acredita-se que o ser humano seja o único hospedeiro do norovírus. Ocorrem infecções no mundo inteiro, que acometem indivíduos de todas as idades.

❑ Quando suspeitar?

Os surtos da doença foram associados a diversas situações e locais de exposição, como creches, instituições de cuidados prolongados, viagens de cruzeiro e restaurantes. Os indivíduos que vivem em condições aglomeradas correm alto risco. Em geral, a doença clínica caracteriza-se pelo início abrupto de vômitos e/ou diarreia 10 h a 2

dias após a exposição. É comum a ocorrência de cólica abdominal. Com frequência, os pacientes apresentam sintomas inespecíficos, como febre baixa, cefaleia, mialgias e fadiga. A doença é autolimitada na maioria dos pacientes, com resolução espontânea depois de vários dias. Pode-se observar a ocorrência de doença sintomática prolongada e mais grave em crianças pequenas, indivíduos idosos e pacientes imunocomprometidos.

❑ Achados laboratoriais

Como a maioria dos pacientes apresenta doença relativamente discreta e autolimitada, não há necessidade de exames complementares específicos. Podem ser necessários exames complementares para pacientes que apresentam doença grave ou para estabelecer a causa de um surto.

Teste molecular: a reação da cadeia da polimerase em tempo real surgiu como ensaio mais amplamente usado para o diagnóstico de infecção por norovírus. O RNA específico do vírus pode ser detectado durante várias semanas após o início da doença.

Ensaios para detecção de antígeno: já foi descrito o uso de reagentes antissoro contra antígenos virais recombinantes, porém a sensibilidade dos ensaios disponíveis é relativamente baixa.

HERPES-VÍRUS SIMPLES

❑ Definição

Os herpes-vírus simples (HSV) são membros da família Herpesviridae, subfamília Alphaherpesviridae. Os seres humanos atuam como reservatório normal para essas infecções, e a doença causada pelo HSV é de distribuição global. Os vírus são transmitidos por contato pessoal íntimo. Não há evidências de epidemias de HSV, embora possam ocorrer casos agrupados de infecções. Não existe nenhum padrão sazonal bem definido na incidência da doença por HSV. As infecções genitais são mais comumente causadas pelo HSV-2. Já as infecções genitais causadas pelo HSV-1 tendem a ser mais discretas e estão associadas a menor taxa de recidiva.

❑ Quando suspeitar?

A infecção pelo HSV está associada a diversas síndromes, como:

- *Orofaríngea primária*: a doença pelo HSV costuma ser assintomática ou está associada a sintomas discretos. Podem ocorrer sintomas graves, como gengivoestomatite vesicular e faringite com linfadenopatia. Os sintomas inespecíficos são comuns, como febre e mal-estar. Os adolescentes e adultos podem apresentar uma síndrome de mononucleose. Em geral, anticorpos específicos podem ser detectados durante a primeira semana após o início da infecção, porém o vírus pode continuar sendo eliminado por várias semanas. Os surtos de lesões recorrentes, em geral na borda do vermelhão dos lábios, costumam ser precedidos de dor, prurido ou outros sintomas. As lesões habitualmente formam uma crosta no decorrer de 4 a 5 dias
- *Genital primária*: a doença manifesta-se na forma de erupção papulovesiculosa da mucosa genital e pele circundante. Em geral, as infecções primárias estão associadas a lesões dolorosas e sintomas sistêmicos, como febre, cefaleia e mal-estar. O paciente pode se queixar de disúria, e a linfadenopatia inguinal pode ser evidente. Não é raro observar a presença de sintomas neurológicos, como meningite asséptica, radiculopatia sacral e neuralgias. As vesículas podem persistir por 3 semanas na infecção primária; todavia, em geral, regridem dentro de 1 semana nos surtos recorrentes. As infecções primárias estão associadas a mais lesões e a maior carga viral, em comparação com a doença recorrente. A infecção genital ou orofaríngea por HSV em mulheres grávidas é particularmente importante. Isso porque pode resultar em doença disseminada na mãe, levando a complicações, como hepatite necrosante, meningoencefalite e coagulopatia. A infecção genital pelo HSV em gestantes também constitui um fator de risco primário para a infecção neonatal por HSV
- *Neonatal*: a doença pode ocorrer a qualquer momento entre o nascimento e as 4 semanas de idade. As infecções neonatais por HSV são, em sua maioria, adquiridas de secreções genitais maternas infectadas durante o trabalho de parto e o parto. Diversos fatores aumentam o risco de transmissão e a gravidade da

doença neonatal, como infecção materna primária perto ou por ocasião do trabalho de parto e do parto, soronegatividade materna para o tipo de HSV, ruptura prolongada (> 6 h) das membranas fetais antes do partoe/ou uso de monitor no couro cabeludo do feto. A doença neonatal tem três apresentações comuns: (a) doença disseminada de múltiplos sistemas de órgão; doença localizada do SNC; e (c) infecção localizada da pele, dos olhos de da boca. Raramente, pode-se observar a ocorrência de infecção intrauterina precoce, manifestada por vesículas ou cicatrizes da pele, várias anormalidades oculares e do SNC, como microcefalia e hidranencefalia

- *Ceratoconjuntivite por HSV*: manifesta-se por fotofobia, lacrimejamento, quemose, edema das pálpebras e linfadenopatia pré-auricular. Pode ocorrer diminuição da acuidade visual. Tipicamente, o exame com lâmpada de fenda revela lesões dendríticas ramificadas características
- *Cutânea*: ocorrem infecções mais comumente em pacientes com eczema. Os surtos podem ser localizados ou disseminados (erupção semelhante à varicela de Kaposi). A infecção localizada nos dedos (panarício herpético) está associada à inoculação direta do vírus, que frequentemente é adquirida por meio da manipulação de profissionais de saúde
- *SNC*: o HSV constitui a causa mais comum de encefalite esporádica grave. Tipicamente, os pacientes apresentam encefalite focal e anormalidades neurológicas relacionadas com a região acometida do cérebro. Os pacientes também apresentam, tipicamente, outros sintomas, como febre, alterações comportamentais e diminuição do nível de consciência.

❑ Achados laboratoriais

Cultura celular: o HSV pode ser isolado pela cultura viral de amostras de vesículas, úlceras ou tecidos infectados. A cultura de amostras de lesões de doença recorrente é muito menos sensível. As culturas virais positivas para HSV precisam ser interpretadas no contexto do quadro clínico, visto que o HSV raramente pode ser eliminado na infecção crônica, na ausência de doença clínica franca.

Histologia: o exame citológico direto de raspados de lesões (com coloração de Wright-Giemsa) revela células gigantes multinucleadas com inclusões intracelulares (esfregaço de Tzanck). As vesículas cutâneas produzem um esfregaço positivo em 66% dos casos e cultura viral positiva em 100%; as pústulas produzem um esfregaço positivo em 50% dos casos e cultura viral positiva em 70%; as úlceras com crostas produzem um esfregaço positivo em 15% dos casos e uma cultura viral positiva em 34%. As células multinucleadas também podem ser identificadas em esfregaços de Papanicolaou de rotina do colo do útero. Um teste direto negativo não descarta a possibilidade desse diagnóstico.

Diagnóstico molecular: podem ser utilizadas técnicas de NAAT para a detecção do DNA do HSV em amostras de tecido, LCS e outros tipos de amostra. A reação da cadeia da polimerase constitui o exame complementar de escolha se houver suspeita de infecção do SNC, com sensibilidade e especificidade de > 95%.

Sorologia: as provas sorológicas são de valor limitado no manejo da infecção aguda; todavia, podem ser úteis na avaliação de infecção pregressa ou do risco de infecção do paciente. A IgG por *immunoblot* apresenta sensibilidade superior a 80% e especificidade de 95%. Ver Herpes-vírus simples (HSV), Provas sorológicas, anticorpos IgG e IgM específicos contra os tipos 1 e 2 no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*.

Principais exames laboratoriais: em pacientes com encefalite por HSV, o LCS revela uma contagem elevada de leucócitos, com predomínio de células mononucleares; a contagem de eritrócitos costuma estar aumentada. A proteína do LCS está aumentada.

INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS

❑ Definição

O citomegalovírus humano (CMV) é um membro dos Herpesviridae, da subfamília Betaherpesviridae. O CMV é onipresente, com distribuição mundial. Embora a infecção pelo CMV possa ser demonstrada na maioria dos indivíduos em países tanto em desenvolvimento quanto desenvolvidos, a doença clínica é incomum em hospedeiros

imunocompetentes. A infecção aguda pelo CMV, como característica dos herpes-vírus, resulta em infecção latente prolongada, com reativação periódica para uma fase replicativa da infecção.

❑ Quando suspeitar?

- Os pacientes imunocompetentes que desenvolvem doença aguda apresentam mais frequentemente uma síndrome de mononucleose, com faringite, linfadenopatia e esplenomegalia. Os exames laboratoriais podem revelar uma contagem elevada de linfócitos atípicos e nível elevado de transaminases
- A doença fetal e neonatal resulta de transmissão vertical durante uma infecção materna aguda ou recorrente. A infecção neonatal também pode ser transmitida pelo leite materno. Os recém-nascidos infectados são, em sua maioria, assintomáticos por ocasião do nascimento, porém correm risco (10 a 15%) de desenvolver perda auditiva, incapacidade de aprendizagem e/ou disfunção de outros órgãos. A doença congênita por CMV pode manifestar-se ao nascimento por diversas características clínicas isoladamente ou em combinação, como retardo do crescimento intrauterino, microcefalia, calcificações intracranianas, hepatoesplenomegalia, icterícia, retinite, trombocitopenia e púrpura
- A doença em pacientes imunocomprometidos pode ser causada por infecção recém-adquirida e aguda ou por reativação de infecção latente. A doença pelo CMV pode causar doença orgânica específica ou sistêmica potencialmente fatal. A infecção primária representa o maior risco de doença grave em pacientes imunocomprometidos; todavia, existe também um risco significativo associado à reativação dos CMV, sobretudo em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. A febre constitui manifestação constante da doença. Outras manifestações são doença do SNC (encefalite, polirradiculopatia), infecção GI (colite, esofagite), hepatite, mielossupressão/trombocitopenia, pneumonite e retinite
- A transmissão do CMV por transfusão sanguínea ou por transplante de órgãos está bem estabelecida.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: a cultura viral de rotina fornece evidências fortes de replicação do vírus *in vivo* e pode ser realizada com uma variedade de amostras. Todavia, a incubação das culturas celulares pode levar até 3 semanas para fornecer resultados finais. A técnica em frasco, com coloração inicial para proteínas produzidas precocemente na fase de replicação do CMV, utilizando anticorpos monoclonais marcados, diminui acentuadamente o tempo total necessário (48 a 72 h), enquanto mantém uma boa sensibilidade. Durante as primeiras 2 semanas, a cultura viral de amostra de urina é mais sensível e específica para o diagnóstico de infecção congênita pelo CMV. As culturas virais do LCS costuma ser negativas nas infecções do SNC.

Antigenemia: podem ser utilizados anticorpos monoclonais marcados para detectar antígenos do CMV associados à sua replicação ativa. O ensaio de antigenemia pp65 do CMV pode ser realizado para detectar a replicação ativa do vírus associada ao desenvolvimento de doença ou à doença ativa em pacientes submetidos a transplante, com boa sensibilidade e especificidade.

Diagnóstico molecular: a determinação da carga viral tem proporcionado o indicador mais importante da presença (ou emergência) de infecção ativa em pacientes imunocomprometidos. A carga viral é diretamente proporcional à gravidade potencial da doença. As cargas virais baixas precisam ser interpretadas com cautela, visto que podem representar uma desregulação transitória de infecção latente, e não uma replicação ativa progressiva.

Histopatologia: o exame histopatológico revela alterações características, como inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas. As amostras podem ser coradas com H&E, outro corante inespecífico ou com reagentes imunológicos ou de ácidos nucleicos específicos.

Sorologia: pode ser utilizada para o diagnóstico de infecção aguda ou para identificar o estado imune.

Principais exames laboratoriais: são observados achados laboratoriais devido a condições predisponentes ou subjacentes. Ocorrem alterações laboratoriais características na infecção do fígado, do rim ou das glândulas suprarrenais.

INFECÇÃO PELO HIV-1 E SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

❑ Definição

- A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) constitui a causa da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), bem como de doença sintomática antes do desenvolvimento da AIDS. Hoje em dia, a infecção pelo HIV apresenta distribuição mundial, e a maioria dos casos da doença é causada pelo HIV-1. A infecção pelo HIV-2 apresenta uma distribuição geográfica mais restrita, ocorrendo principalmente na África Ocidental
- Os vírus HIV-1 são classificados em três grupos genéticos: M, O e N. Os vírus do grupo M, que podem ser ainda subdivididos em clades (A-D, F-H, J e K), constituem os vírus predominantes responsáveis pela epidemia global. Nos EUA, na Europa e na Austrália, predomina a clade B. Outras clades podem predominar em outras áreas geográficas. O HIV-2 é geneticamente distinto. A presente discussão irá focalizar a doença causada pelo HIV-1
- A transmissão do HIV ocorre por contato direto com líquidos corporais infectados, principalmente sangue, sêmen, secreções vaginais e cervicais, leite materno e líquido amniótico. Esse contato costuma ser mediado por contato sexual, consumo abusivo de substâncias IV, exposição ao sangue (por meio de transfusão, transplante, lesão por picadas de agulha) e transmissão vertical (gravidez, parto e aleitamento). A contribuição relativa desses modos de transmissão exibe variabilidade regional. O risco de transmissão depende de diversos fatores, como carga viral no líquido infectado, presença de outras DST, a história sexual, parceiro infectado não circuncidado e fatores genéticos
- O HIV é capaz de infectar células que expressam CD4 em sua superfície, principalmente linfócitos T $CD4^+$ e macrófagos.

❑ Quando suspeitar?

A infecção pelo HIV-1 pode ser dividida em três fases clínicas:

- *Fase aguda*: durante a fase aguda, que ocorre habitualmente entre 1 e 4 semanas após a exposição, ocorre viremia, com infecção das células em todo corpo. A carga viral plasmática do HIV-1 está acentuadamente elevada, sendo tipicamente de $> 10^6$ cópias/mℓ. Ocorre redução das contagens de linfócitos T $CD4^+$, em consequência de sua destruição e de sequestro
  - ▼ Em 30 a 70% dos pacientes, surgem sintomas inespecíficos. É comum a ocorrência de uma síndrome do tipo mononucleose. Os sintomas consistem em cefaleia, febre, mal-estar, faringite, mialgias e artralgias. Observa-se comumente o desenvolvimento de exantema macular não pruriginoso na face e no tronco. A linfadenopatia generalizada é comum. Outros sintomas são ulcerações da pele e das mucosas, náuseas, vômitos e diarreia. Pode-se observar o desenvolvimento de sintomas neurológicos, como meningoencefalite asséptica e neuropatia
  - ▼ Tipicamente, os sintomas regridem no decorrer de 4 semanas
- *Fase assintomática ou minimamente sintomática*: a fase aguda é seguida por uma tipicamente prolongada, durante a qual o paciente não apresenta imunocomprometimento grave, e os sintomas podem ser discretos ou ausentes. Durante esse período, ocorrem replicação viral contínua e depleção dos linfócitos T $CD4^+$. A taxa de perda de células CD4 está relacionada com a carga viral do HIV-1
  - ▼ Durante essa fase, pode haver fadiga e linfadenopatia. Outras manifestações podem ser angiomatose bacilar, displasia ou carcinoma de colo do útero *in situ*, diarreia crônica, leucoplaquia oral, fadiga progressiva, perda de peso progressiva, sudorese noturna, herpes-zóster recorrente em vários dermátomos e/ou candidíase vaginal ou oral
  - ▼ Essa segunda fase da infecção costuma durar de 8 a 10 anos antes de sua progressão para a AIDS
- *AIDS/fase sintomática*: a depleção inexorável das células CD4 leva finalmente a uma imunossupressão profunda e às manifestações clínicas da AIDS. O diagnóstico específico de AIDS baseia-se nos achados clínicos e na presença de infecções ou neoplasias malignas que definem a AIDS, como candidíase, câncer de colo do útero, infecções recorrentes, coccidiomicose, criptococose, criptosporidiose, encefalopatia, histoplasmose, sarcoma de Kaposi, linfoma, infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, leucoencefalopatia multifocal progressiva, pneumonia por *Pneumocystis*, toxoplasmose do SNC e síndrome consumptiva

(perda não intencional de > 10% do peso corporal).

❑ Diagnóstico e estadiamento

O CDC e a OMS estabeleceram os critérios diagnósticos para o estado de infecção pelo HIV e o diagnóstico de AIDS, que são usados como critérios de vigilância. Para mais detalhes, ver http://www.cdc.gov/hiv/pdf/research_mmp_MRA_MHF_2012_v710.pdf. Quanto a testes para o diagnóstico da infecção pelo HIV, ver Vírus da imunodeficiência humana 1 e 2, pesquisa de anticorpos, e Vírus da imunodeficiência humana (HIV-1), confirmação por *Western blot Assay* no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*. Quanto a critérios do CDC para estadiamento de pacientes infectados pelo HIV-1, ver: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a1.htm.

- Estágio 1: nenhuma doença de definição da AIDS e linfócitos T $CD4^+$ ≥ 500 células/µl ou porcentagem de linfócitos T $CD4^+$ dos linfócitos totais de > 29
- Estágio 2: nenhuma doença de definição da AIDS e linfócitos T $CD4^+$ de 200 a 499 células/µl ou porcentagem de linfócitos T $CD4^+$ dos linfócitos totais de 14 a 28
- Estágio 3 (AIDS): linfócitos T $CD4^+$ < 200 células/µl ou porcentagem de linfócitos T $CD4^+$ dos linfócitos totais de < 14 ou documentação de uma condição de definição da AIDS (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a2.htm), independentemente da contagem de linfócitos T $CD4^+$ ou da porcentagem de linfócitos totais
- Em 2012, uma revisão da definição de caso pelo CDC, incluindo um estágio 0 para pacientes com diagnóstico recente, foi recomendada, mas não implementada. Para mais detalhes, ver: http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_HIV_Case_Def_Consult_Summary.pdf.

❑ Achados laboratoriais

Sorologia: os pacientes infectados pelo HIV-1 são diagnosticados, em sua maioria, por sorologia do HIV. Praticamente todos os pacientes infectados desenvolvem anticorpos contra antígenos do HIV-1, e o diagnóstico final de HIV-1 baseia-se na detecção de anticorpos. Os ensaios de quarta geração são capazes de detectar tanto o antígeno do HIV (p24) quanto a formação de anticorpos (HIV-1 do grupo M, HIV-1 do grupo O e HIV-2) 14 dias após a infecção, ou seja, significativamente mais cedo do que os ensaios de segunda e terceira gerações. Na maioria dos casos, os pacientes tornam-se positivos para anticorpos anti-HIV-1 dentro de 1 a 2 meses após a exposição ao vírus infeccioso; > 95% dos pacientes são soropositivos no decorrer de 6 meses. Convém assinalar que a soropositividade para o HIV-1 não significa imunidade.

- A especificidade dos ensaios EIA para o HIV-1 é muito alta; todavia, quando esses ensaios são utilizados para o rastreamento de populações de baixa prevalência, o VPP pode ser < 80%. Desse modo, os EIA positivos devem ser confirmados com um segundo ensaio extremamente específico, como WB, utilizando critérios padronizados de interpretação. Com uma combinação de exames complementares, pode-se eliminar quase por completo a obtenção de resultados falso-positivos
- Os pacientes com reatividade repetida no EIA para o HIV, porém com WB negativo ou equívoco, devem repetir o WB depois de 4 a 6 semanas. Os testes RNA do HIV-1, DNA pró-viral ou antígeno p24 podem ser informativos. Se não houver resolução, pode-se considerar a infecção pelo HIV-2 ou por subtipos incomuns do HIV-1 (O ou N).

Testes para monitoramento da doença e da terapia:

- Ver Vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), RNA, determinação quantitativa da carga viral (ensaio molecular) no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*
- Os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV-1 devem ser inicialmente testados e, subsequentemente, monitorados com determinação da carga viral de HIV-1 e contagem de linfócitos T $CD4^+$ ou fração dos linfócitos totais. Recomenda-se a determinação da carga viral imediatamente antes e, a seguir, 8 a 12 semanas depois do início do tratamento antirretroviral. Espera-se uma diminuição da carga viral de 2 $\log_{10}$ no decorrer de 8 semanas. A carga viral deve cair abaixo do nível de detecção do ensaio para carga viral no decorrer de 6 meses. A terapia bem-sucedida também está associada a um aumento na

contagem ou na fração de linfócitos T $CD4^+$. A taxa de declínio da carga viral e da recuperação da contagem dos linfócitos T CD4 é mais lenta em pacientes após mudanças de tratamento, devido ao fracasso terapêutico

- A terapia antirretroviral bem-sucedida deve resultar em um novo nível basal de carga viral, a rigor um nível indetectável. As alterações da carga viral a partir de seu valor basal devem ser interpretadas com cautela. Podem-se observar pequenas alterações, de até 0,3 a 0,4 $\log_{10}$ cópias/mℓ, em consequência da variabilidade do controle imunológico da replicação viral, ou devido a resultados falso-positivos com cargas virais próximas ao nível inferior de detecção. Esses resultados devem ser verificados novamente e interpretados com as contagens de células CD4 e os achados clínicos. Alterações da carga viral de > 0,5 a 0,7 $\log_{10}$ cópias/mℓ são mais preditivas de fracasso do tratamento e agravamento da doença.

Teste de resistência a fármacos antivirais:

- Ver Vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), genótipo (ensaio molecular) no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*
- Vários estudos demonstraram melhora nos resultados dos pacientes quando a terapia é orientada pelos resultados dos testes de resistência a agentes antivirais, sobretudo para o tratamento inicial em áreas com elevada circulação de vírus resistentes e para pacientes que não respondem a determinado esquema terapêutico. Os inibidores da transcriptase reversa e da protease do HIV-1 e os análogos de substrato constituem os tipos mais comuns de agentes antivirais usados para o tratamento da infecção pelo HIV-1 e são os mais considerados nos testes de resistência a fármacos antivirais. Estão sendo desenvolvidos fármacos ativos contra etapas essenciais da infecção pelo HIV-1, como fusão e funções de integrase, bem como testes de resistência relevantes
- A resistência a agentes antivirais pode ser determinada por métodos genotípicos ou fenotípicos. Ambos os métodos exigem a amplificação de sequências informativas do RNA do HIV-1 isolado do plasma do paciente
    - Nos ensaios genotípicos, são detectadas mutações os genes cujos produtos constituem os alvos de agentes antivirais específicos. Com mais frequência, essas mutações são detectadas por sequenciamento de amplícons. As interpretações de resistência a fármacos específicos ou a classes de fármacos são mantidas em bancos de dados frequentemente atualizados
    - Para os ensaios fenotípicos, as sequências-alvo de um HIV-1 “reagente” são substituídas pelos genes amplificados do RNA do HIV-1 do plasma do paciente. O vírus recombinante é usado para infectar culturas de células na presença de diferentes agentes antivirais, e os resultados são interpretados com base na capacidade do fármaco ou não de impedir a infecção da linhagem celular. Uma das vantagens dos ensaios fenotípicos é o fato de que eles não dependem do conhecimento de mutações específicas para a interpretação da eficácia dos fármacos e mostram-se eficientes para detectar o modo pelo qual várias mutações no RNA do HIV-1 do paciente interagem em termos de inibir ou intensificar a atividade de determinado agente antiviral
    - Ambos os métodos são limitados na sua capacidade de fornecer resultados quando a carga viral do paciente apresenta-se baixa (< 1.000 cópias/mℓ), principalmente devido a limitações técnicas no processamento laboratorial. Podem emergir “quase espécies” resistentes, em decorrência da pressão seletiva durante a terapia antiviral. Nem os ensaios genotípicos nem os fenotípicos mostram-se eficientes para a detecção de resistência importante nessas quase espécies até contribuírem com mais de aproximadamente 30% do RNA do HIV-1 no plasma do paciente.

❑ Desafios diagnósticos

Os testes de carga viral do HIV apresentam uma baixa taxa de resultados falso-positivos, praticamente todos com níveis de < 10.000 cópias/mℓ. Se o ensaio de carga viral for realizado em pacientes negativos no teste do anticorpo anti-HIV (p. ex., para avaliar a possibilidade de infecção durante a “fase de janela” em pacientes com antígeno do HIV positivo em um teste de triagem de quarta geração, porém com WB negativo), os resultados positivos precisam ser confirmados por testes subsequentes de anticorpos antes que se possa estabelecer um diagnóstico

inequívoco.

A transferência placentária IgG anti-HIV-1 da mãe infectada para o feto complica o diagnóstico de infecção pelo HIV no lactente depois do parto. Em lactentes com risco de infecção pelo HIV-1, recomendam-se a cultura viral ou os testes moleculares diagnósticos para o estabelecimento do diagnóstico. Foram recomendados testes sequenciais dentro de 48 h após o nascimento, com 1 a 2 meses de idade e com 3 a 6 meses. Foi relatado que o teste do RNA do HIV-1 plasmático proporciona a maior sensibilidade para estabelecer a presença de infecção pelo HIV-1 no recém-nascido. Os resultados positivos precisam ser confirmados por meio da realização subsequente de exames. A detecção do antígeno p24 pode constituir uma alternativa para a cultura do HIV ou os testes moleculares diagnósticos, sobretudo em regiões onde esse teste não esteja imediatamente disponível, embora seja menos sensível e menos específico em comparação com outros ensaios virológicos. Foi descrito um método ultrassensível para a detecção do antígeno p24, que utiliza manchas de sangue secas (ver Knuchel *et al.* em Leitura sugerida). Os lactentes com exames virológicos negativos devem ser avaliados com métodos sorológicos. Duas provas sorológicas para o HIV-1 negativas, quando realizadas com intervalo de pelo menos 1 mês depois de 6 meses de idade, descartam essencialmente o diagnóstico de infecção pelo HIV-1 no lactente. Pode ser necessário um teste específico para o diagnóstico das infecções pelo HIV-2 e pelo HIV-1 não M.

❑ Outras considerações

- A maior gravidade e a persistência dos sintomas durante a infecção primária e a grave depressão dos linfócitos T $CD4^+$ depois de 2 a 3 meses estão associadas a uma progressão mais rápida para a imunossupressão grave a AIDS
- A carga viral do HIV-1 em condições basais constitui um melhor preditor de gravidade e progressão no início da doença; a contagem de linfócitos T $CD4^+$ representa o melhor preditor de progressão na doença avançada
- O risco de progressão para a AIDS está relacionado com o valor basal da carga viral do HIV-1 após soroconversão. Uma carga viral plasmática de > 100.000 cópias/mℓ dentro de 6 meses após a soroconversão está associada a um risco 10 vezes maior de progressão para a AIDS no decorrer de 5 anos, em comparação com pacientes que apresentam níveis basais mais baixos
- Embora os resultados dos ensaios de carga viral do HIV-1 estejam correlacionados, pode haver diferenças proporcionais nos resultados dos laboratórios que realizam os testes utilizando diferentes plataformas. Recomenda-se que o exame para determinação da carga viral para o monitoramento dos pacientes seja realizado no mesmo laboratório, utilizando a mesma plataforma. Se a plataforma do teste for modificada, a ocorrência de alterações inesperadas na carga viral precisa ser interpretada com cautela. Pode ser importante repetir a determinação do estado "basal" do paciente com testes sequenciais na nova plataforma
- Os pacientes com infecção pelo HIV correm alto risco de infecções coexistentes. Os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados para descartar as seguintes infecções: hepatite B, hepatite C, CMV, *Toxoplasma gondii*, sífilis e tuberculose.

INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

❑ Definição

Os papilomavírus são vírus de DNA sem envelope, que provocam um espectro de doenças do tecido epitelial, cuja gravidade vai desde verrugas plantares benignas até cânceres do sistema genital. Os papilomavírus são disseminados nos hospedeiros vertebrados, porém os vírus individuais são muito específicos quanto à espécie. Os HPV apresentam um genoma de DNA de filamento duplo circular, não segmentado e superespiralado. São classificados de acordo com o genótipo, e os diferentes genótipos estão associados a doenças clínicas distintas (Tabela 13.1).

❑ Quando suspeitar?

Três tipos de verrugas são mais comuns: as verrugas comuns, as verrugas plantares e as verrugas planas.

- As verrugas comuns ocorrem frequentemente em grupos e consistem em pápulas hiperceratóticas redondas, que costumam aparecer no dorso as mãos ou nos dedos das mãos. Essas verrugas são indolores

Tabela 13.1 Associações entre genótipos de papilomavírus humano (HPV) específicos e doença.

Lesão	Tipo de HPV comum
Verrugas comuns	1, 2, 4
Verrugas plantares	1, 2
Verrugas planas	3, 10
Verrugas das mãos de açougueiro	2, 7
Epidermodisplasia	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17
Papilomas respiratórios, recorrentes	6, 11
Verrugas genitais, de baixo risco	6, 11, 26, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 62, 66
Verrugas genitais, de risco moderado	33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 68
Verrugas genitais, de alto risco	16, 18, 31, 45

- As verrugas plantares costumam aparecer solitárias e ocorrem em locais de sustentação do peso nos pés. Além disso, são circulares e exibem, em geral, um anel ceratótico que circunda um centro áspero e salpicado escuro. São profundas e habitualmente dolorosas
- As verrugas planas ocorrem habitualmente como múltiplas pápulas lisas e indolores na face ou nas mãos. Os pacientes imunocomprometidos encontram-se em risco aumentado de ocorrência e gravidade de verrugas cutâneas. Nos pacientes imunocompetentes, as verrugas cutâneas tipicamente regridem de modo espontâneo.

As infecções dos tecidos epiteliais escamosos da região anogenital por papilomavírus são responsáveis por verrugas e carcinomas genitais. Essas infecções são, em sua maior parte, sexualmente transmissíveis, e o risco de infecção está mais fortemente relacionado com o número de parceiros sexuais durante a vida do paciente e com a história pregressa de outras DST/IST. A maioria das infecções é contraída na adolescência e no início da terceira década de vida.

- Os condilomas acuminados consistem em múltiplas pápulas hiperceratóticas, que geralmente apresentam superfícies irregulares. Os grupos de verrugas venéreas podem coalescer, formando placas com aparência de calçada de paralelepípedos. As verrugas podem ocorrer em qualquer área genital, inclusive a parte distal da uretra. Nos homens, as lesões costumam aparecer no corpo do pênis. Nas mulheres, a maioria das verrugas aparece no introito posterior. As verrugas também podem ser encontradas nas superfícies anal e perianal. Em geral, as verrugas genitais são assintomáticas, porém os pacientes podem se queixar de prurido ou de dor em queimação
- As infecções anogenitais por papilomavírus estão associadas a transformação maligna. De modo global, o HPV-16 e o HPV-18 são os genótipos mais fortemente associados ao carcinoma de colo do útero invasivo, porém existe uma variabilidade nos genótipos menos frequentemente associados a câncer de colo do útero em diferentes regiões geográficas.

❑ Achados laboratoriais

As verrugas cutâneas são, em sua maioria, diagnosticadas clinicamente, não havendo necessidade de confirmação laboratorial específica. O diagnóstico de infecções por papilomavírus de localização anogenital e em outros locais pode ser frequentemente estabelecido em bases clínicas; todavia, pode ser necessário um exame complementar específico.

Cultura: o isolamento do HPV por cultura viral ainda não está disponível.

Sorologia: não é útil para o diagnóstico de infecção por HPV.

Exame citológico ou histológico: essas técnicas podem ser consideradas como o "padrão-ouro" para confirmação de doença causada por HPV; todavia, não possibilitam a determinação do tipo de HPV.

Ensaios de NAAT: detecção mais sensível de infecção pelo HPV. Podem fornecer informações sobre o genótipo (ou a categoria de risco) do vírus infectante, se forem usados *primers* específicos. Ver Papilomavírus humano (HPV), testes moleculares no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*.

INFECÇÕES POR VÍRUS EPSTEIN-BARR

❑ Definição

O vírus Epstein-Barr (EBV) é linfocriptovírus da família Herpesviridae. As infecções pelo EBV são disseminadas e ocorrem no mundo inteiro. Nos países em desenvolvimento, as infecções primárias pelo EBV costumam ocorrer em crianças pequenas. Nos países desenvolvidos, as infecções primárias são observadas habitualmente em adolescentes e adultos jovens. A taxa de soropositividade apresenta-se alta (> 90%) na meia-idade. As infecções são principalmente transmitidas por secreções orofaríngeas. Após a exposição, acredita-se que as células epiteliais da orofaringe e os linfócitos B tonsilares sejam as primeiras células infectadas. A infecção dissemina-se para as células linfoides em todo corpo pelas células B de memória.

❑ Quando suspeitar?

As infecções primárias por EBV são, em sua maioria, assintomáticas, porém a infecção pelo EBV pode causar várias doenças, de discretas a graves.

- *Mononucleose infecciosa aguda (MIA)*: a MIA é a manifestação mais comum da infecção primária por EBV, que ocorre habitualmente em adolescentes. Em geral, os pacientes apresentam febre, faringite, linfadenopatia posterior e letargia. A cefaleia e o mal-estar também são comuns, e, com menos frequência, ocorrem exantema, anorexia, náuseas e outros sintomas "virais inespecíficos". Pode haver baço palpável em uma proporção significativa de pacientes, e a ruptura do baço, apesar de ser incomum, constitui uma complicação potencial grave da MIA. O aparecimento de exantema morbiliforme após tratamento com amoxicilina ou ampicilina é extremamente sugestivo de MIA por EBV em pacientes com síndromes de faringite febril
- Os sintomas agudos costumam regredir no decorrer de 2 semanas, porém a fadiga pode persistir por vários meses. Convém assinalar que as síndromes de mononucleose não são específicas quanto ao EBV. Pode ocorrer síndrome de mononucleose heterófilo-negativa em outras doenças infecciosas, sobretudo infecção por CMV, toxoplasmose e HSV. Podem ser observados linfócitos atípicos em outras doenças agudas (p. ex., rubéola, roséola, caxumba, hepatite viral aguda, infecção aguda pelo HIV e reações medicamentosas)
- *Carcinoma de nasofaringe*: o DNA do EBV é consistentemente detectado em células do carcinoma de nasofaringe
- *Doenças linfoproliferativas*: a infecção por EBV está associada a diversas doenças linfoproliferativas, como:
  - *Linfoma de Burkitt*: o EBV foi implicado como causa do linfoma de Burkitt endêmico na África Equatorial. O EBV é observado com menos frequência em casos esporádicos fora das áreas endêmicas
  - *Doença de Hodgkin*: o DNA do EBV pode ser detectado em células malignas da doença de Hodgkin. A frequência de detecção varia em diferentes regiões geográficas, porém é quase universal na doença de Hodgkin associada à AIDS
  - *Linfomas associados à infecção pelo HIV*: a incidência de linfoma não Hodgkin está acentuadamente aumentada, em comparação com pacientes não imunocomprometidos, e o EBV está associado à maioria dessas neoplasias malignas. Os linfomas não Hodgkin relacionados com o EBV em pacientes infectados pelo HIV ocorrem, em sua maioria, no SNC

- *Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT)*: após transplante de aloenxerto, a gravidade da DLPT pode envolver desde proliferação benigna de células B até linfoma de células B agressivo. A gravidade da doença está relacionada com o grau de imunossupressão. Podem ocorrer febre, faringite e sintomas inespecíficos durante o desenvolvimento da DLPT
- *Síndrome linfoproliferativa ligada ao X (LPX)*: a síndrome LPX, manifestada por uma síndrome de mononucleose ou imunodeficiência grave ou fatal, representa essencialmente um defeito seletivo da imunidade à infecção por EBV. A mutação no gene implicado na síndrome LPX, *SH2D1A*, resulta em morte celular induzida por ativação defeituosa dos linfócitos T CD8, com proliferação subsequente descontrolada.

❑ Achados laboratoriais

Histopatologia: o uso da coloração imuno-histoquímica específica para EBV para a detecção das proteínas do vírus pode produzir melhor sensibilidade e especificidade para estabelecer o EBV como causa específica da doença, quando a etiologia da síndrome é ampla.

Sorologia:

- A MIA é diagnosticada pela detecção dos anticorpos heterófilos (teste Paul-Bunnell), que apresentam sensibilidade moderada a boa e alta especificidade para a detecção da MIA durante a fase sintomática aguda da doença. Esse exame tem uma sensibilidade global de ≤ 92% e especificidade de > 96%, exceto em crianças com < 4 anos de idade, em que o teste em lâmina é menos sensível. A aglutinação dos anticorpos heterófilos é positiva em 60% dos adultos jovens dentro de 2 semanas e em 90% dentro de 4 semanas após o início da mononucleose clínica (assim, pode ser negativa na presença de achados hematológicos e clínicos). Pode-se verificar a persistência de baixos títulos durante 1 ano. Testes em lâmina falso-positivos podem ser obtidos na leucemia, no linfoma maligno, na malária, na rubéola, na hepatite e no carcinoma de pâncreas e podem ser observados durante anos em alguns indivíduos, sem nenhuma explicação conhecida. Nos adultos, são obtidos resultados falso-positivos em, aproximadamente, 2% dos pacientes e resultados falso-negativos em cerca de 5%
- Testes com anticorpos anti-EBV específicos: raramente, há necessidade de testes específicos. Os pacientes são, em sua maioria, positivos para anticorpos heterófilos, e a doença clínica é, em geral, autolimitada e relativamente discreta. Todavia, testes específicos podem ser úteis em síndromes de mononucleose atípica ou para casos muito graves, sobretudo em crianças pequenas ou em pacientes imunocomprometidos. Ver Vírus Epstein-Barr (EBV), exame sorológico, perfil de anticorpos, no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*
- Os níveis de anticorpo anti-EA-R estão elevados e correlacionados com a carga tumoral no linfoma de Burkitt. O anti-EA-D está elevado e correlacionado com a carga tumoral no carcinoma de nasofaringe.

Teste com base no ácido nucleico: a reação da cadeia da polimerase qualitativa ou quantitativa pode ser valiosa para o diagnóstico ou o tratamento da doença em doenças associadas ao EBV.

Principais exames laboratoriais:

- Na MIA, os achados hematológicos consistem em linfocitose absoluta (> 4.500/μl) e relativa (≥ 50%) em 70% dos casos, com ≥ 10% (frequentemente ≤ 70%) de linfócitos atípicos característicos. Leucopenia e granulocitopenia são evidentes durante a primeira semana. Posteriormente, há aumento da contagem de leucócitos (habitualmente 10.000 a 20.000/μl), devido a um aumento dos linfócitos. As alterações máximas são observadas em 7 a 10 dias e podem persistir por 1 a 2 meses. É frequente a ocorrência de um número aumentado de bastões e > 5% de eosinófilos. Ocorre trombocitopenia discreta em cerca de 50% dos casos iniciais, e a disfunção plaquetária é frequente. A anemia hemolítica é rara
- Evidências de hepatite discreta (p. ex., níveis séricos aumentados de transaminases e aumento do urobilinogênio urinário) são muito frequentes, mas podem ser transitórias. Há aumento dos níveis séricos de bilirrubina em ≤ 30% dos adultos e em < 9% das crianças. Em 75% dos casos, ocorre dissociação bilirrubina/enzima (nível sérico de bilirrubina normal) ou < 2 mg/dℓ com elevação moderada dos níveis de ALP, GGT, AST, ALT). Se não for encontrada nenhuma anormalidade da função hepática, deve-se

investigar outro diagnóstico

- Resposta das células T: a MIA está associada a uma expansão oligoclonal dos linfócitos T $CD8^+$.

INFECÇÕES POR VÍRUS VARICELA-ZÓSTER

❑ Definição

O vírus varicela-zóster (VZV) é o agente responsável pela varicela (catapora) e pelo herpes-zóster (cobreiro). A varicela constitui a manifestação comum da infecção pelo VZV, enquanto o herpes-zóster representa uma reativação do VZV latente. O VZV também pode causar infecção disseminada em pacientes imunocomprometidos, bem como infecções neonatais. O VZV é um membro da família Herpesviridae. Existe apenas um sorotipo do VZV; todos os microrganismos isolados clínicos são antigenicamente relacionados. A infecção pelo VZV tem distribuição mundial, e a maioria dos adultos nos climas temperados apresenta evidências sorológicas de infecção pregressa, mesmo aqueles sem história de varicela. Historicamente, a incidência da varicela tem sido maior em crianças. Todavia, o uso disseminado da vacina contra varicela teve um impacto sobre a epidemiologia normal, com uma quantidade crescente de infecções primárias acometendo adultos jovens.

❑ Quando suspeitar?

- Em geral, a varicela e o herpes-zóster são doenças relativamente discretas e autolimitadas. A morbidade e a mortalidade são baixas; entretanto, observa-se frequentemente a ocorrência de doença mais grave em adultos, mulheres grávidas e pacientes imucomprometidos
- Tipicamente, ocorre doença clínica cerca de 14 dias após a exposição. Na maioria dos pacientes com varicela primária, observa-se um início abrupto com aparecimento de “grupos” assincrônicos de lesões vesiculares, que surgem no decorrer de vários dias, principalmente na cabeça e no tronco. Lesões em vários estágios, papulares, vesiculares, ulcerativas e com crostas são observadas a qualquer momento durante a infecção ativa. Podem ocorrer febre e sintomas inespecíficos. Tipicamente, as lesões desaparecem, sem formação de cicatrizes
- A complicação mais comum da varicela primária consiste em superinfecção bacteriana, sobretudo por *Streptococcus pyogenes*. Embora possa ocorrer comprometimento do sistema respiratório em poucos pacientes, a pneumonia clinicamente significativa constitui uma complicação incomum, porém potencialmente grave, em uma pequena quantidade de pacientes, sobretudo adultos. Raramente, ocorrem meningoencefalite, ataxia cerebelar e outras complicações do SNC. A varicela hemorrágica é uma complicação incomum observada em pacientes imunocompetentes
- O herpes-zóster ocorre principalmente no indivíduo idoso, décadas depois da infecção primária pelo VZV. Em geral, manifesta-se na forma de erupção unilateral localizada de vesículas restritas a um ou vários dermátomos adjacentes, o que revela a atuação dos gânglios da raiz dorsal ou dos nervos cranianos como fonte dos vírus. Pode-se observar a ocorrência de meningite asséptica com anormalidades mínimas do LCS em pacientes com herpes-zóster. A maioria dos pacientes recupera-se de modo espontâneo no decorrer de 2 semanas. A infecção cutânea localizada por HSV pode simular o herpes-zóster
- A neuralgia pós-herpética, que constitui uma complicação comum do herpes-zóster, pode se desenvolver em uma minoria de pacientes idosos após a resolução do exantema. Em cerca de 1% dos pacientes, ocorrem déficits motores no dermátomo afetado. Podem se manifestar como disfunção vesical ou íleo intestinal. O herpes-zóster relacionado com nervos cranianos pode resultar em retinite ou outras anormalidades oculares, síndrome de Ramsay Hunt, paralisia facial ou outras anormalidades da função dos nervos cranianos
- Pode ocorrer uma síndrome de varicela congênita nas infecções maternas durante o primeiro trimestre de gravidez. A embriopatia manifesta-se principalmente por cicatrizes cutâneas, atrofia dos membros, anormalidades oculares, retardo mental ou perda fetal. A varicela materna depois de 20 semanas de gestação não costuma estar associada à síndrome de varicela congênita, embora ocorra infecção “silenciosa” no feto. Todavia, quando a infecção materna ocorre entre 2 e 5 dias antes do parto, pode haver

desenvolvimento de varicela neonatal grave.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de varicela e de herpes-zóster pode ser estabelecido clinicamente de modo acurado. Em geral, são necessários exames laboratoriais apenas para pacientes imunocomprometidos ou para aqueles que apresentam doença atípica. Ver os vários exames complementares para varicela-zóster no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*.

Cultura: o VZV pode ser isolado de modo confiável por meio de cultura celular do líquido vesicular ou raspado da base de lesões ulcerativas úmidas. Os resultados de cultura costumam ser positivos depois de 3 a 5 dias. A sensibilidade da cultura viral de amostras do LCS e de outros tipos de amostras é menor.

NAAT: os métodos de reação da cadeia da polimerase padrão e em tempo real podem ser usados para o diagnóstico de infecções agudas por VZV. Os métodos moleculares diagnósticos fornecem resultados sensíveis e específicos para vários tipos de amostras.

Sorologia: as respostas humorais e celulares são vigorosas após infecção primária e ocorre dentro de vários dias de doença clínica. Os níveis tornam-se máximos em 3 meses e, a seguir, declinam, porém permanecem detectáveis durante anos. Pode-se observar um aumento em subgrupos de anticorpos específicos em pacientes após um surto de herpes-zóster.

- Um resultado positivo de IgM ou um aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de IgG anti-VZV ou nos títulos de anticorpos totais em amostras das fases aguda e convalescente são diagnósticos de infecção pelo VZV. A infecção fetal silenciosa pode ser deduzida com base na persistência de títulos positivos de anticorpos anti-VZV após 8 meses de vida
- O ensaio do anticorpo fluorescente contra o antígeno de membrana (FAMA) constitui o teste mais sensível, quando disponível, para medir a imunidade após infecção natural ou vacinação. A detecção de anticorpos anti-VZV no LCS é diagnóstica de meningite asséptica, mesmo na ausência de lesões cutâneas.

Histologia: a demonstração de antígeno específico do VZV por coloração imunofluorescente das células de lesões vesiculares é diagnóstica de infecção aguda pelo VZV e é mais sensível do que a cultura viral. O teste do AFD possibilita o rápido estabelecimento do diagnóstico.

Principais exames laboratoriais: em geral, não há necessidade de exames laboratoriais essenciais, a não ser na presença de doença grave. Pode ocorrer hepatite clínica ou subclínica nas infecções primária ou sistêmica por VZV. A elevação das transaminases, na ausência de hiperbilirrubinemia, é típica. Em geral, a contagem de leucócitos está diminuída, com linfocitose absoluta e relativa no estágio inicial da infecção primária. Pode ocorrer trombocitopenia, sobretudo na doença grave.

Achados do LCS: em pacientes com complicações da infecção pelo VZV no SNC, os parâmetros do LCS costumam estar normais ou apenas discretamente anormais. Em 40% dos pacientes com herpes-zóster, observa-se um aumento das células no LCS (< 300 células mononucleares/μl).

PARVOVÍRUS B19 (ERITEMA INFECCIOSO, QUINTA DOENÇA DA INFÂNCIA, ANEMIA APLÁSICA TRANSITÓRIA)

❑ Definição

O parvovírus B19 é um vírus de DNA de filamento simples, sem envelope. Trata-se da causa do exantema infantil eritematoso, o eritema infeccioso (quinta doença da infância). As infecções pelo parvovírus B19 ocorrem no mundo inteiro, causando doença endêmica e epidêmica. Os seres humanos constituem o único hospedeiro natural do vírus, cujo principal alvo de infecção é a medula óssea. As pesquisas sorológicas demonstram que a infecção é comum. A infecção costuma ser transmitida por perdigotos respiratórios.

❑ Quando suspeitar?

As infecções pelo parvovírus B19 ocorrem mais comumente em crianças. A apresentação clássica consiste em

exantema eritematoso confluente, que acomete sobretudo as bochechas, com palidez perioral (aspecto de face esbofeteada), com sintomas de síndrome viral, como febre, mal-estar, mialgias, cefaleia, tosse e faringite. Em alguns pacientes, observa-se a ocorrência de artralgias. O exantema facial desaparece em vários dias, seguido de formação de uma erupção cutânea rendilhada, que acomete os membros e o tronco. As complicações da infecção pelo parvovírus B19 são incomuns e consistem em hepatite, miocardite e meningoencefalite. Os adultos com diagnóstico de infecção pelo parvovírus B19 apresentam, com mais frequência, uma síndrome viral e artropatia, enquanto o exantema é menos comum. As complicações da infecção pelo parvovírus durante a gravidez são hidropisia fetal e anemia congênita; detecta-se a presença de IgM específica no sangue do cordão umbilical. A infecção crônica pode causar anemia grave em indivíduos imunocomprometidos. Pode haver desenvolvimento de aplasia eritroide pura e infecção persistente em pacientes com imunodeficiência ou anemias hemolíticas subjacentes, como doença falciforme, esferocitose hereditária, deficiência de piruvatoquinase e betatalassemia.

❑ Achados laboratoriais

Sorologia: trata-se do método diagnóstico habitual. Ocorre formação de IgM específica no estágio muito inicial da infecção, seguida estreitamente pela IgG. Os níveis de IgM começam a declinar depois de 1 a 2 meses, porém podem ser detectáveis durante 6 meses após a infecção aguda. Tipicamente, os anticorpos IgG permanecem detectáveis por vários anos.

POLIOMIELITE

❑ Definição

A poliomielite é causada por espécies de poliovírus (tipos 1 a 3), do gênero *Enterovirus*. A transmissão da poliomielite diminuiu acentuadamente em regiões com programas de vacinação efetivos; todavia, o vírus do tipo silvestre continua ocorrendo de modo esporádico em países em desenvolvimento. O vírus atenuado empregado na vacina contra poliomielite oral tem causado doença paralítica em pacientes imunocomprometidos. A notificação da poliomielite paralítica é compulsória em todos os estados nos EUA. Os funcionários de saúde pública devem ser contactados tão logo haja suspeita de poliomielite paralítica. Eles podem dar orientações sobre testes confirmatórios.

❑ Quando suspeitar?

- Durante os surtos de poliovírus, os pacientes infectados permanecem, em sua maioria, assintomáticos ou apresentam doença discreta e autolimitada. Todavia, poucos pacientes (< 2%) desenvolvem poliomielite paralítica ou, em certas ocasiões, meningite ou encefalite sem paralisia. A doença pode ser precedida de febre, mialgias e sintomas “virais” inespecíficos
- A poliomielite é causada pela infecção das células do corno anterior da medula espinal, o que resulta em paralisia flácida aguda dos grupos musculares associados. A poliomielite espinal pode variar quanto à sua gravidade, desde paresia isolada até paralisia dos membros, tetraplegia e paralisia do diafragma e de outros grupos musculares. Os núcleos dos nervos cranianos podem ser acometidos, resultando em poliomielite bulbar, com paralisia dos músculos envolvidos na deglutição ou destruição das células que regulam a respiração central. Os pacientes infectados podem desenvolver doença relacionada com poliomielite tanto espinal quanto bulbar. Tipicamente, não há comprometimento da função cerebral
- Cinco a dez por cento dos pacientes costumam morrer em consequência de insuficiência respiratória. A maioria das crianças recupera-se; entretanto, grande parte apresenta sequelas residuais, cuja gravidade varia desde fraqueza motora discreta até paralisia completa.

❑ Achados laboratoriais

Pode-se suspeitar de poliomielite com base nos sinais e sintomas clínicos em ambientes clínicos apropriados.

Cultura: o diagnóstico costuma ser confirmado pelo isolamento do vírus em cultura. No início da evolução da doença, devem-se coletar várias amostras de fezes e da orofaringe para cultura viral, obtidas com intervalo de pelo menos 24 h.

Sorologia da fase aguda e da fase convalescente: pode ser efetuada para confirmar o diagnóstico de poliomielite, porém a interpretação do teste talvez seja difícil.

Achados no LCS: inespecíficos. A contagem de células costuma ser de 25 a 500/μl; raramente está normal ou acentuadamente elevada. A princípio, a maioria consiste em PMN; depois de vários dias, as células consistem em, sua maior parte, em linfócitos. O nível de proteína pode ser inicialmente normal; aumenta na segunda semana (habitualmente 50 a 200 mg/dℓ) e normaliza-se com 6 semanas. O nível de glicose está habitualmente normal.

Principais exames laboratoriais: o exame de sangue revela aumento moderado e precoce da contagem de leucócitos (≤ 15.000/μl) e PMN. A contagem de leucócitos normaliza-se dentro de 1 semana. O aumento da AST em 50% dos pacientes é causado pela hepatite associada.

RUBÉOLA

❑ Definição

O vírus da rubéola causa a rubéola, um dos exantemas virais clássicos da infância (a "terceira doença" da infância). O vírus infecta, principalmente, as células epiteliais respiratórias. A infecção é transmitida por perdigotos respiratórios. O vírus tem distribuição mundial, embora sua circulação endêmica tenha sido acentuadamente reduzida ou até mesmo eliminada em países com programas disseminados de vacinação. Os seres humanos constituem o único hospedeiro natural.

❑ Quando suspeitar?

- A rubéola costuma ser discreta e autolimitada. Tipicamente, ocorre viremia depois de 5 a 7 dias, e a infecção clínica manifesta-se cerca de 14 dias após a exposição, com uma síndrome "viral" inespecífica, incluindo febre, mal-estar, sintomas respiratórios discretos e linfadenopatia. O exantema não confluente característico começa na face e, em seguida, progride para o tronco e os membros. O exantema desaparece em 3 a 5 dias. Até 50% das crianças infectadas podem permanecer assintomáticas
- A síndrome de rubéola congênita é causada pela infecção transplacentária do feto durante a fase virêmica da doença. A infecção materna no início da gestação está associada a uma doença mais grave (incidência de, aproximadamente, 80% com rubéola materna no primeiro trimestre). Praticamente todos os sistemas orgânicos do feto são suscetíveis à infecção, que pode resultar em natimorto ou parto prematuro. As anomalias mais comuns consistem em defeitos cardíacos, cataratas e outros defeitos oculares, surdez, defeitos ósseos, hepatite, microcefalia e retardo mental, esplenomegalia e trombocitopenia. A artrite subaguda constitui uma complicação comum (70%) da infecção pelo vírus da rubéola em mulheres adultas. Os dedos das mãos, os punhos e os joelhos são as articulações mais comumente acometidas, e os sintomas podem durar até 1 mês
- A rubéola é prevenível por vacinação, cujo objetivo principal é reduzir a incidência da síndrome congênita. A proteção proporcionada pela vacina pode diminuir com o passar do tempo; vacinas de melhor qualidade melhoraram a durabilidade da resposta imune. Desde 1993, 70% dos pacientes com rubéola estão no grupo de 15 a 39 anos de idade, o que indica esse declínio da imunidade. Assim, recursos significativos de saúde pública têm sido aplicados para assegurar a vacinação de adolescentes, especialmente meninas.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: a detecção do vírus da rubéola em culturas celulares é lenta e representa um desafio técnico. Há pouco ECP nas linhagens celulares. A presença de rubéola pode ser deduzida por ensaios de interferência, como inibição da superinfecção enteroviral de linhagens celulares infectadas pelo vírus da rubéola de uma amostra. Para confirmação, são utilizadas técnicas de neutralização ou imunocoloração específicas para rubéola.

Sorologia: o diagnóstico sorológico é mais comumente usado para identificar a infecção pelo vírus da rubéola. Ver Sorologia para rubéola (IgG e IgM contra rubéola) no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*.

- A infecção é confirmada pela demonstração de uma reação positiva da IgM contra rubéola (infecção primária aguda) ou por uma alteração nos títulos de IgG contra a rubéola em amostras de soro da fase

aguda (7 a 10 dias) e convalescente (14 a 21 dias). Os anticorpos IgM são detectados e alcançam seu nível máximo alguns dias após o aparecimento do exantema e, em seguida, caem rapidamente abaixo dos níveis detectáveis depois de cerca de 8 semanas. Em geral, a IgG aparece em torno de 2 semanas após o início do exantema e permanece habitualmente detectável durante a vida, porém em níveis mais baixos

- Na infecção congênita, a IgM pode ser detectada por ocasião do nascimento e persiste durante 6 meses ou menos em mais de 90% dos lactentes. Durante os primeiros 6 meses de vida, a IgM constitui o melhor teste para o diagnóstico de infecção congênita ou recente. Depois de 7 meses de idade, deve-se verificar se há persistência da IgG. A IgG aparece 15 a 25 dias depois da infecção e > 25 a 50 dias após a vacinação; < 33% dos indivíduos podem não apresentar IgG detectável depois de 10 anos. A ausência de IgG em lactentes descarta o diagnóstico de infecção congênita.

SARAMPO

❑ Definição

O sarampo é causado pelo vírus do sarampo, que pertence à família Paramyxoviridae, gênero *Morbillivirus*. Trata-se de um vírus de RNA de filamento simples. O vírus é transmitido por perdigotos respiratórios e infecta as células epiteliais das vias respiratórias de indivíduos expostos. O sarampo é extremamente contagioso, e os surtos estão bem identificados. A doença é prevenível por vacinação. Infecções importadas são transmitidas a indivíduos não imunizados em regiões com baixa taxa endêmica.

❑ Quando suspeitar?

- A doença clínica desenvolve-se depois de um período de incubação de 10 a 14 dias. No sarampo típico, o exantema morbiliforme característico aparece após 4 a 5 dias de sintomas prodrômicos, que consistem em tosse, coriza e conjuntivite, com febre e mal-estar. Pode ocorrer linfadenopatia local. As manchas de Koplik, que constituem o enantema característico, aparece na mucosa bucal 1 ou 2 dias antes da ocorrência do exantema. O exantema aparece, inicialmente, atrás das orelhas e na fronte e espalha-se para o tronco e para os membros nos vários dias que se seguem. Ocorrem otite média, diarreia e pneumonite com relativa frequência no sarampo não complicado
- As gestantes correm risco de pneumonia associada ao sarampo mais grave. Embora não esteja associado a anomalias congênitas, o sarampo pode ser transmitido ao feto, e os recém-nascidos podem desenvolver infecção clínica discreta a grave. Os pacientes com defeitos da imunidade celular mostram-se suscetíveis à pneumonia grave pelo vírus do sarampo e à encefalite progressiva, com presença de corpúsculos de inclusão típicos nos neurônios e nas células gliais
- As complicações neurológicas são incomuns em pacientes com imunidade normal; todavia, a encefalite pós-infecciosa aguda por sarampo e a pan-encefalite esclerosante subaguda (PEES) constituem complicações raras do sarampo
  - ▼ A encefalomielite pós-infecciosa aguda, que representa uma reação autoimune, ocorre habitualmente na semana que se segue ao aparecimento do exantema. Os pacientes apresentam cefaleia, irritabilidade e alteração do estado mental, evoluindo para crises convulsivas, obnubilação e coma. No LCS, observa-se pleocitose linfocítica e elevação das proteínas. A taxa de mortalidade alcança 20%, e muitos sobreviventes apresentam sequelas neurológicas
  - ▼ A PEES é uma complicação neurológica progressiva com alta taxa de mortalidade. Costuma ocorrer dentro de 5 a 10 anos após o sarampo primário. A PEES é mais comum quando a infecção primária ocorreu antes dos 2 anos de idade. O início é sutil, com alterações da personalidade, declínio da função intelectual e perda da coordenação, que progridem habitualmente de modo inexorável. Geralmente, a morte ocorre dentro de vários anos após o início. São observadas alterações EEG características (complexos de Rodermacker). A análise do LCS revela bandas oligoclonais e produção intratecal de anticorpos contra o vírus do sarampo.

❑ Achados laboratoriais

Cultura viral: o vírus do sarampo pode ser isolado em cultura celular de amostras de secreções respiratórias, nasofaríngeas, conjuntivais, sangue ou urina.

Patologia/citologia: as células epiteliais das vias respiratórias, da conjuntiva ou da urina (doença no estágio inicial) ou de tecidos infectados (doença aguda ou crônica) podem ser coradas para demonstrar a presença de células gigantes multinucleadas com corpúsculos de inclusão intranucleares e citoplasmáticos.

Sorologia: as infecções são diagnosticadas, em sua maioria, sorologicamente no contexto de achados clínicos típicos. Ver Sarampo, sorologia (IgG e IgM contra o vírus do sarampo) no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*.

- A detecção de IgM específica contra o vírus do sarampo ou uma elevação de quatro vezes ou mais da IgG específica contra o vírus do sarampo em amostras pareadas de soro das fases aguda e convalescente estabelece o diagnóstico
- Os níveis de anticorpos IgG aparecem na semana após o início do exantema e costumam alcançar seu nível máximo no primeiro mês após o aparecimento do exantema. Anticorpos IgM costumam ser detectados na primeira semana de infecção, porém se tornam indetectáveis depois de 2 meses.

NAAT: podem ser úteis no diagnóstico de infecção do SNC em pacientes imunocomprometidos.

VARÍOLA

❑ Definição

A varíola é causada pelo vírus da varíola. Historicamente, a varíola é uma infecção viral extremamente infecciosa e associada a taxas de morbidade e mortalidade significativas. Os seres humanos constituem o principal hospedeiro natural do vírus da varíola. Um esforço global e agressivo de vacinação erradicou naturalmente a varíola em 1980. Como a taxa de complicações da vacinação contra varíola com o uso do vírus da vacínia é relativamente alta, a vacinação disseminada não é mais praticada, o que resulta em um suposto retorno de suscetibilidade disseminada a essa doença. Lamentavelmente, o vírus da varíola desenvolvido em laboratório pode ser usado como arma, e este vírus constitui um dos agentes potenciais mais temidos de bioterrorismo. Qualquer paciente com suspeita de varíola precisa ser imediatamente isolado, e a notificação precisa ser feita à Secretaria de Saúde. A avaliação do caso, o manejo e os exames complementares são orientados pelas agências estaduais e federais.

❑ Quando suspeitar?

- A varíola costumava ser contraída pela inalação de gotículas infecciosas. O aparecimento do exantema é precedido de febre com picos de temperatura, cefaleia e mal-estar. A erupção cutânea típica aparece cerca de 10 dias após a exposição e regride em 4 a 5 semanas nos sobreviventes. As lesões evoluem de máculas para pápulas e pústulas umbilicadas. Com 2 a 3 semanas, a resposta imune do hospedeiro resulta em formação de crosta sobre as pústulas e cicatrização das lesões. Cicatrizes, sobretudo na face, são comuns nos sobreviventes
- A varíola é diferenciada da varicela pela maior toxemia dos pacientes e pelo padrão de exantema. Na varíola, as lesões cutâneas aparecem de modo simultâneo e são mais proeminentes na face e na parte distal dos membros. Foi descrita uma forma hemorrágica rara de varíola, que acomete mais comumente gestantes, com exantema petequial, hemorragia, toxemia grave e alta taxa de mortalidade. Pacientes já vacinados, com declínio da imunidade, desenvolveram formas discretas de varíola, com algumas lesões cutâneas que regrediram rapidamente.

VÍRUS DA HEPATITE

Ver o Capítulo 10, *Doenças do Sistema Digestório*.

VÍRUS DE ENCEFALITE

Ver o Capítulo 4, *Distúrbios do Sistema Nervoso Central*, para uma discussão da encefalite e dos vírus patogênicos causadores.

VÍRUS RESPIRATÓRIOS

Ver o Capítulo 8, *Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos*, para uma discussão detalhada dos vírus patogênicos do sistema respiratório, como adenovírus, vírus influenza, vírus parainfluenza e vírus sincicial respiratório (RSV).

Leitura sugerida

Arvin AM. Varicella-Zoster virus. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9:361–381.

Bonnez W. Chapter 28, Papillomavirus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Papillomavirus in Clinical Virology*, 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2009.

Cohen JI. Epstein-Barr virus Infection. *N Engl J Med*. 2000; 343:481–492.

Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 2009; 361:1376–1385.

Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22:76–98.

Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009; 361:1776–1785.

Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002; 347:340–346.

Guatelli JC, Siliciano RF, Kuritzkes DR, et al. Human immunodeficiency virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*, 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2009.

Howley PM, Lowy DR. Chapter 62, Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Kimberlin DW. Chapter 55, Rubella virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. 3rd ed. Washington DC: ASM Press; 2009.

Kimberlin DW, Rouse DJ. Genital herpes. *N Engl J Med*. 2004; 350:1970–1977.

Knuchel MC, Jullu B, Shah C, et al. Adaptation of the ultrasensitive HIV-1 p24 antigen assay to dried blood spot testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44:247–253.

Lambert JS, Harris DR, Stiehm ER, et al. Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV-1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34:512–519.

Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination 1968; national survey in the United States. *N Engl J Med*. 1969; 281:1201–1208.

Markowitz LE, Preblud SR, Orenstein WA, et al. Patterns of transmission in measles outbreaks in the United States, 1985–1986. *N Engl J Med*. 1989; 320:75–81.

Poggio GP, Rodriguez C, Cisterna C, et al. Nested PCR for rapid detection of mumps virus in cerebrospinal fluid from patients with neurological diseases. *J Clin Microbiol*. 2000; 38:274–278.

Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004; 350:586–597.



DOENÇAS INFECCIOSAS CAUSADAS POR PARASITAS

Os parasitas são patógenos eucarióticos; podem ser unicelulares ou multicelulares. Os parasitas são responsáveis por uma enorme carga mundial de doença. A infecção e a doença são comuns, sobretudo, nos países em desenvolvimento, onde grandes segmentos da população podem ser infectados, e a infecção por diversos parasitas pode ser frequente. A melhora das medidas sanitárias e o maior controle das populações de vetores reduziram, porém não eliminaram por completo, a carga de doenças parasitárias nos países industrializados.

Os parasitas podem ter ciclos de vida complicados, e existem vários modos de transmissão nos seres humanos.

A transmissão oral é uma via comum de disseminação da infecção; os parasitas entéricos são responsáveis pela maior carga de infecções parasitárias. Os parasitas transmitidos por artrópodes, como *Plasmodium* spp., também são responsáveis por uma enorme carga de doença. Alguns parasitas podem ser transmitidos por invasão direta, como através da pele, ou por outros meios de infecção. Os pacientes imunocomprometidos, como aqueles com AIDS, correm risco aumentado de formas graves de parasitose.

A maioria das doenças parasitárias é diagnosticada pela detecção direta dos parasitas em amostras infectadas. A detecção de antígenos específicos proporciona um diagnóstico sensível e específico para vários parasitas patogênicos comuns, como *Giardia* e *Cryptosporidium*. Os ensaios sorológicos podem contribuir para o diagnóstico e ser úteis para estudos epidemiológicos. O isolamento de parasitas em cultura limita-se a alguns patógenos e não está amplamente disponível para o diagnóstico de rotina. As estratégias moleculares diagnósticas são cada vez mais importantes no diagnóstico e no estabelecimento definitivo da espécie.

Os parasitas humanos comuns podem ser divididos em diferentes grupos geneticamente relacionados:

- *Protozoários*: as espécies de protozoários são parasitas unicelulares. Existem quatro grupos: amebas, protozoários ciliados, protozoários flagelados e esporozoários
- *Helmintos*: os helmintos são vermes parasitas. Existem três grupos principais: os cestódios (tênias segmentadas), os nematódeos e os trematódeos (fascíolas).

Ver: Parasitas, Exame macroscópico; Exame parasitológico das fezes; e Exame parasitológico do sangue no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*.

AMEBÍASE

❑ Definição

A amebíase invasiva é causada pelo protozoário parasita *Entamoeba histolytica*. A *Entamoeba histolytica* é encontrada principalmente na América Central, na América do Sul, na África e no subcontinente indiano. A *Entamoeba histolytica* é transmitida pela ingestão de água ou alimentos contaminados por fezes. Os trofozoítos são capazes de invadir a mucosa intestinal, levando à formação de úlceras em forma de cantil. Os trofozoítos podem ter acesso à circulação central, dando-lhes acesso a órgãos distantes, mais comumente o fígado, mas também o cérebro, os pulmões e outros órgãos. Durante sua multiplicação, algumas amebas retornam à forma cística, que é excretada nas fezes, possibilitando a transmissão contínua da infecção.

❑ Quando suspeitar?

- A amebíase é uma doença sintomática, porém autolimitada, que ocorre em aproximadamente 90% dos pacientes infectados, enquanto a doença assintomática é observada em cerca de 10% dos pacientes. Os pacientes sintomáticos apresentam, em sua maioria, doença gastrintestinal, que se manifesta por febre baixa, dor abdominal e diarreia, que pode ser sanguinolenta. Os organismos são capazes de penetrar na mucosa intestinal, causando disenteria ou doença extraintestinal. O abscesso hepático constitui o local mais comum de infecção extraintestinal
- O risco de infecção sintomática depende, em parte, da imunidade; as pessoas que viajam de áreas não endêmicas correm maior risco quando visitam regiões endêmicas. Nos pacientes assintomáticos, pode ser importante diferenciar a *E. histolytica* da *Entamoeba dispar*. Esta última não exige erradicação, porém o estado de portador de *E. histolytica* implica risco significativo de progressão para doença invasiva, mesmo depois de vários meses de infecção assintomática.

❑ Achados laboratoriais

Cultura: a cultura constitui o padrão-ouro para o diagnóstico de amebíase, porém não está amplamente disponível.

Detecção direta: a detecção de trofozoítos ou de cistos nas fezes constitui o procedimento de diagnóstico mais comum. A sensibilidade de apenas uma amostra de fezes é de < 50%. Pelo menos três amostras de fezes, coletadas em dias consecutivos, devem ser examinadas antes de descartar o diagnóstico de amebíase. A observação de eritrócitos fagocitados é específica de *E. histolytica* e possibilita sua diferenciação da *Entamoeba dispar*. Podem ser

detectados trofozoítos móveis em preparações frescas de soro fisiológico quando as amostras de sangue podem ser examinadas imediatamente. O achado de numerosos eritrócitos, porém com quantidade mínima de leucócitos, no exame microscópico de uma amostra de fezes ajuda a diferenciar a amebíase da disenteria basilar.

Sorologia e teste com antígenos: o ensaio de hemaglutinação indireta para anticorpo contra *E. histolytica* tem sensibilidade de 99% em pacientes com abscesso hepático e de 88% para a doença intestinal. Os resultados permanecem positivos durante vários anos e não podem distinguir a infecção aguda da infecção pregressa. A detecção de antígeno fecal é sensível (95%) e específica (93%) para *E. histolytica.*

Histologia: a biopsia endoscópica ou o esfregaço de exsudato de úlceras do cólon sigmoide podem revelar *E. histolytica* em 50% dos casos. Devem-se coletar amostras de 6 ou mais lesões para coloração permanente. O diagnóstico histológico para abscesso hepático amebiano raramente é realizado; os exames de imagem, a sorologia e os testes de antígeno costumam confirmar esse diagnóstico. Para a coleta de amostras, as amebas estão habitualmente localizadas na parede do abscesso, não em seu conteúdo necrótico. Os parasitas são identificados em amostras de abscessos em < 20% dos casos.

Principais exames laboratoriais: deve-se suspeitar de abscesso hepático em pacientes com fatores de risco que apresentam febre (90%), leucocitose, níveis elevados de ALP e dor e hipersensibilidade no quadrante superior direito (85%). O hemidiafragma direito pode estar elevado. Muitos pacientes (60%) com abscesso hepático não apresentam história pregressa de doença intestinal. A pesquisa de ovos e parasitas nas fezes é positiva em menos de 20 a 40% dos pacientes com abscesso hepático. A eosinofilia é incomum.

ASCARIDÍASE (ASCARIS LUMBRICOIDES)

❑ Definição

A *Ascaris lumbricoides* é um grande nematódeo intestinal, com distribuição mundial. Após sua ingestão, os ovos embrionados eclodem, liberando larvas de segundo estágio no lúmen intestinal. Essas larvas penetram nos capilares e nos linfáticos da mucosa intestinal. A partir da circulação, são depositadas nos pulmões, onde se desenvolvem em larvas de quarto estágio. As larvas de quarto estágio migram até a traqueia e são deglutidas, retornando ao intestino delgado, onde se tornam vermes adultos maduros.

❑ Quando suspeitar?

As infecções são, em sua maioria, assintomáticas; todavia, podem ocorrer sintomas pulmonares ou abdominais discretos e inespecíficos. Os sintomas podem ser causados pela resposta imune, pelos efeitos da migração das larvas, pela grande carga de vermes e pelo impacto nutricional. Pode ocorrer pneumonite (p. ex., síndrome de Löffler) durante a migração. Quando existe carga elevada de vermes, podem ocorrer desnutrição ou obstrução intestinal, biliar ou pancreática. Pode-se observar a ocorrência de náuseas, vômitos, diarreia e outras condições.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: a identificação dos ovos pela pesquisa de ovos e parasitas constitui o método habitual de identificação. Em certas ocasiões, são observadas larvas no escarro ou em aspirados gástricos. Na pneumonia associada a uma infecção primária, o exame de fezes para pesquisa de ovos pode ser negativo.

Radiologia: as anormalidades associadas à pneumonite podem ser transitórias.

Principais exames laboratoriais: a reação eosinofílica é comum durante a doença sintomática.

BABESIOSE

❑ Definição

A *Babesia microti*, um parasita protozoário do sangue, é transmitida pelo carrapato *Ixodes scapularis*, que também é o vetor da borreliose de Lyme e da ehrlichiose granulocítica humana. A reprodução sexual ocorre no carrapato. Após sua penetração no hospedeiro durante uma refeição de sangue, as formas infecciosas penetram nos eritrócitos,

onde ocorre reprodução assexuada. A maioria dos casos de babesiose ocorre no nordeste e nos estados dos Grandes Lagos nos EUA e é causada por *Babesia microti*. Outras espécies de *Babesia* provocam infecções em outras regiões dos EUA, bem como na Europa, e essas infecções podem diferir quanto à sua apresentação clínica. A transmissão da babesiose por transfusão é bem descrita.

❑ Quando suspeitar?

- As infecções causadas por *Babesia* tendem, em sua maioria, a ser assintomáticas ou subclínicas. Nas infecções sintomáticas, são observadas manifestações gripais com febre, acompanhadas de sudorese, calafrios, mal-estar, fadiga, fraqueza e dor articular, com o início no primeiro mês após a picada de carrapato ou 1 a 2 meses após transmissão por transfusão. Em geral, a febre e os sinais/sintomas graves regridem no decorrer de várias semanas, porém o mal-estar e a fadiga de menor grau podem se estender por vários meses
- Pode ocorrer doença grave em pacientes por asplenia ou outra condição de imunocomprometimento. Esses pacientes podem desenvolver níveis muito altos de parasitemia, o que resulta em hemólise, icterícia, anemia, insuficiência renal, coagulação intravascular disseminada, SARA, hipotensão e outras complicações
- Infecções causadas por *Babesia divergens* quase sempre ocorrem em pacientes esplenectomizados. A doença é rapidamente progressiva e grave e está associada a uma alta taxa de mortalidade. Após um período de incubação de 1 a 4 meses, podem ocorrer febre alta, mal-estar, mialgias, cefaleia, hipotensão, icterícia, hemólise intravascular e insuficiência renal. A diarreia, as náuseas e os vômitos constituem sintomas proeminentes. Ocorre coma e morte no decorrer de 1 semana após o aparecimento dos sinais/sintomas em quase 50% dos pacientes.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: na maioria dos casos, o diagnóstico é estabelecido com base no exame de esfregaços de sangue finos e espessos. É necessário examinar vários esfregaços para descartar a infecção. Os parasitas podem ser observados no interior dos eritrócitos ou fora deles.

Sorologia: a detecção de anticorpos é limitada pela baixa sensibilidade global e especificidade. As provas sorológicas não estão amplamente disponíveis, porém são raramente necessárias ou usadas para diagnóstico.

Principais exames laboratoriais: a anemia hemolítica pode persistir por vários dias a meses; a maioria dos pacientes apresenta trombocitopenia. Deve-se considerar a possibilidade de infecção concomitante por *B. burgdorferi* (doença de Lyme) e por *A. phagocytophilum* (AGH). Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados quanto a complicações da babesiose primária com coagulograma e provas de função renal, hepática e pulmonar.

CISTICERCOSE (TAENIA SOLIUM)

❑ Definição

A doença pela tênia do porco é causada pela ingestão de metacestódios viáveis (cisticercos) ou ovos de *Taenia solium*. A ingestão resulta em infecção do intestino delgado pelas tênias adultas.

❑ Quando suspeitar?

As infecções causadas por tênias adultas do porco são, em sua maioria, assintomáticas; todavia, pode ocorrer obstrução intestinal, biliar ou pancreática na infecção maciça. A neurocisticercose é causada pela disseminação hematogênica das larvas para o cérebro. A cisticercose constitui uma causa significativa de massas intracranianas com sintomas relacionados em regiões endêmicas.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico de cisticercose depende de uma combinação de estudos epidemiológicos e exames de imagem, histopatológicos e laboratoriais.

Detecção direta: a detecção costuma ser efetuada pela identificação de ovos, proglotes, estróbilos ou escólex em amostras de fezes. Os ovos da tênia podem ser identificados pela pesquisa de ovos e parasitas nas fezes, mas não podem ser distinguidos daqueles de *T. saginata*. Para a identificação da espécie, é necessário o exame de porções dos vermes adultos, como a morfologia uterina das proglotes grávidas.

Sorologia: a presença de anticorpos detectáveis depende da quantidade e da condição dos cisticercos. A detecção de anticorpos em amostras de soro pode ser mais sensível do que o LCS para o diagnóstico da neurocisticercose, sobretudo nos casos com cistos em degeneração. O ELISA detecta anticorpos no soro ou no LCS em 75 a 80% dos pacientes com poucos cistos ou cistos calcificados e em 93% daqueles com doença grave do SNC. A imunoeletrotransferência ligada a enzima (EITB) em amostra de soro ou de LCS tem S/E superior a 94% quando existem múltiplas lesões do SNC e de, aproximadamente, 72% quando existem lesões solitárias. Uma alteração nos títulos não é confiável para considerar uma cura. As lesões solitárias do SNC podem não induzir consistentemente a produção de anticorpos.

Principais exames laboratoriais: a contagem de eosinófilos pode estar discretamente aumentada. A elevação pronunciada da VHS é incomum e sugere outro diagnóstico.

Achados no LCS: pode haver aumento dos eosinófilos (em 10 a 77% dos casos) e das células mononucleares (≤ 300/µl), com discreta elevação das proteínas e níveis normais ou discretamente diminuídos de glicose; não são encontrados parasitas.

CRIPTOSPORIDIOSE E OUTRAS INFECÇÕES POR COCCÍDEOS

❑ Definição

As infecções por coccídeos são causadas por protozoários parasitas, como *Cryptosporidium parvum*, *Isosopora belli* e *Cyclospora cayetanensis*. Esses parasitas são capazes de causar doença diarreica grave em pacientes com AIDS. Os coccídeos infectam células epiteliais das microvilosidades do sistema digestório.

- A criptosporidiose é uma doença diarreica muito infecciosa, que ocorre na maioria dos pacientes infectados. Surtos ligados a creches e atividades recreativas em água são bem descritos. A primavera é a estação de incidência máxima
- Os seres humanos são o único reservatório conhecido de infecção por *Isospora belli*. Esse parasita tem distribuição mundial, porém com maior prevalência nas regiões tropicais e subtropicais. Os oocistos de *Isospora* amadurecem em formas infecciosas no ambiente vários dias após sua excreção, de modo que a transmissão interpessoal é menos eficiente
- A infecção por *Cyclospora* é, provavelmente, adquirida pela ingestão de água contaminada. Como os oocistos de *Cyclospora* precisam amadurecer em formas infecciosas no ambiente vários dias após sua excreção, a transmissão interpessoal direta é incomum. A *Cyclospora* pode causar doença endêmica durante a estação das chuvas nos países em desenvolvimento. A doença epidêmica é bem descrita nos países desenvolvidos; o consumo de alimentos contaminados por fezes costuma estar implicado na infecção.

❑ Quando suspeitar?

As infecções por coccídeos manifestam-se por diarreia aquosa, dor abdominal em cólica e anorexia. É comum a ocorrência de sintomas sistêmicos inespecíficos. Tipicamente, não há eritrócitos nem leucócitos nas fezes. Pode ocorrer doença diarreica crônica e intermitente em pacientes imunocomprometidos.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: a pesquisa de rotina e ovos e parasitas nas fezes não é sensível para a detecção de coccídeos patogênicos. Todos são álcool-acidorresistentes e são detectados em amostras de fezes utilizando uma coloração para BAAR modificada para a coloração de esfregaços de fezes à procura de parasitas. É necessário examinar várias amostras de fezes para descartar o diagnóstico de infecção. Pode-se aumentar a sensibilidade da coloração por meio de técnicas de concentração. A coloração de *Cyclospora* pode ser variável, porém esse parasita pode ser

detectado pela sua autofluorescência característica.

Histologia: a biopsia da mucosa duodenal ou jejunal proximal pode revelar a presença de *Isospora* quando a coloração de fezes para bacilos álcool-acidorresistentes são negativas.

Sorologia ou imunologia: foram descritas técnicas de coloração com AFD, que podem melhorar a detecção, em comparação com a coloração para BAAR. Os métodos de EIA comercialmente disponíveis também possibilitam um diagnóstico sensível e específico. Dispõe-se de *kits* que combinam reagentes para vários parasitas intestinais, como *Cryptosporidium*, *Giardia* e *E. histolytica*.

Principais exames laboratoriais: pacientes com infecção por *Isospora* podem apresentar eosinofilia.

ENTEROBIOSE (ENTEROBÍASE, OXIURÍASE; ENTEROBIUS VERMICULARIS)

❑ Definição

O *Enterobius vermicularis* é um pequeno nematódeo com distribuição mundial. A enterobiose pode ser mais comum nos climas temperados. As fêmeas migram através do ânus à noite para depositar os ovos embrionados na pele perianal. Os vermes desenvolvem-se em larvas infecciosas de terceiro estágio no interior do ovo. Os vermes e os ovos provocam prurido anal intenso. Os dedos das mãos do hospedeiro são contaminados durante a coçadura, o que facilita a transmissão fecaloral. Uma vez ingeridos, os ovos eclodem e, em seguida, amadurecem em vermes adultos no intestino grosso. As fêmeas podem produzir mais de 10.000 ovos por dia.

❑ Quando suspeitar?

A higiene precária e as aglomerações constituem fatores predisponentes. As infecções são, em sua maioria, assintomáticas. O prurido perianal é o sintoma mais comum.

❑ Achados laboratoriais

Exame dos oxiúros: ver Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*.

Detecção direta: a detecção das fêmeas adultas ou dos ovos constitui o método habitual de diagnóstico. Como a liberação nas fezes é relativamente incomum, recomenda-se a coleta de amostras da pele perianal usando uma fita de celofane ou "hastes para oxiúros". Recomenda-se a coleta de múltiplas amostras à noite ou pela manhã. Três testes detectam 90% dos casos, e cinco detectam 95% dos casos.

Principais exames laboratoriais: a enterobiose não está associada a eosinofilia.

ESQUISTOSSOMOSE

❑ Definição

A esquistossomose é causada pela infecção por espécies do gênero *Schistosoma*. Os principais patógenos são *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* e *Schistosoma haematobium*. A esquistossomose exibe uma distribuição geográfica muito ampla nas regiões tropicais e subtropicais.

Os seres humanos adquirem a infecção com a penetração da pele por cercárias enquanto andam ou nadam em água infectada. As manifestações da doença devem-se, em sua maior parte, à reação imune do hospedeiro aos vermes e seus ovos.

❑ Quando suspeitar?

- A dermatite causada por cercárias, um exantema papular e pruriginoso da pele exposta à água contaminada, constitui manifestação frequente da infecção aguda. A dermatite costuma estar associada ao *S. mansoni* e ao *S. haematobium*. Os sintomas de infecção aguda aparecem 2 a 4 semanas após a exposição e são mais comumente observados nas infecções causadas por *S. japonicum* e *S. mansoni*. Os sinais/sintomas consistem em febre (febre de Katayama), com calafrios e sudorese, dor abdominal e diarreia, cefaleia e tosse. Pode-se observar hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. A eosinofilia é típica. A biopsia ou as

provas sorológicas são usadas para o diagnóstico de infecção aguda

- A infecção pelo *Schistosoma japonicum*, também conhecido como trematódeo sanguíneo oriental, é observada no Japão, na China, na Indonésia e nas Filipinas. Os sinais e sintomas clínicos assemelham-se aos da infecção por *S. mansoni*, porém podem ser mais graves, devido à maior produção de ovos por pares de fêmeas-machos. O carcinoma hepatocelular e o carcinoma colorretal têm sido associados à infecção pelo *S. japonicum*. A doença grave no intestino grosso é típica e pode estar associada a dor em baixo ventre e ciclos de diarreia e constipação intestinal. A doença hepatoesplênica, semelhante à associada ao *S. mansoni*, porém mais grave, é comum. A doença do SNC, que se manifesta por uma ampla variedade de sintomas, ocorre em < 5% dos pacientes
- A infecção pelo *Schistosoma haematobium* é observada no vale do rio Nilo. Após a infecção, as larvas migram mais comumente pelas veias retais e pudendas para residir nos plexos vesical e pélvico. Os ovos são mais normalmente enterrados na bexiga e na parte distal dos ureteres, o que resulta em fibrose e ulceração. As complicações da doença urológica grave consistem em calcificação, hematúria significativa, uropatia obstrutiva, insuficiência renal, infecção bacteriana crônica do sistema urinário e carcinoma de bexiga. O comprometimento genital é comum e manifesta-se com depósito maciço de ovos no colo do útero, na vagina e na vulva. São descritas "placas arenosas" friáveis no sistema genital inferior. Ocorrem infecções bacteriêmicas por espécies de *Salmonella*. A apendicite por esquistossomas é bem descrita com o *S. haematobium*. Hepatoesplenomegalia, devido a fibrose portal e doenças pulmonares, do SNC e cardíacas, foi descrita, porém é incomum.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: os ovos são identificados, mas podem estar ausentes nos primeiros meses após a infecção aguda. Os ovos são mais comumente encontrados em amostras de fezes nas infecções causadas por *S. mansoni* e *S. japonicum*. Para o diagnóstico de *S. haematobium*, são utilizadas amostras de urina, a rigor coletadas entre meio-dia e 15 h, quando a excreção de ovos é máxima. Recomenda-se o exame de múltiplas amostras.

- Utiliza-se a morfologia dos ovos como base para a identificação da espécie, que constitui um importante guia para a terapia
- Nota: os ovos do *Schistosoma haematobium* são, às vezes, encontrados nas fezes, enquanto ocasionalmente os ovos de *S. mansoni* aparecem na urina, sobretudo nos casos de infecção maciça. Nos pacientes tratados, devem-se efetuar pesquisas de ovos e parasitas nas fezes durante, pelo menos, 1 ano para assegurar uma cura duradoura.

Histologia: a biopsia retal ou da bexiga mostra-se útil para o diagnóstico nas infecções discretas ou inativas. A mucosa retal ou vesical não corada, quando examinada ao microscópio, pode revelar ovos viáveis ou mortos quando as amostras de fezes ou urina para pesquisa de ovos e parasitas são negativas; pode-se verificar a presença de lesões granulomatosas. A biopsia pode identificar ovos nos órgãos acometidos.

Sorologia: o teste sorológico pode ser útil para o diagnóstico de infecção em pacientes de regiões não endêmicas ou para sustentar um diagnóstico na infecção com baixas contagens de ovos. Recomenda-se a realização de ELISA específico, confirmado por *immunoblot*. A sorologia positiva não é útil para distinguir entre infecção aguda e crônica.

Detecção de antígenos: pode ser promissora, porém sua utilidade é dificultada pela baixa especificidade e por reações cruzadas com outros helmintos parasitas. Foram descritos métodos sensíveis e específicos para *S. mansoni*, *S. japonicum* e *S. haematobium*. Um ensaio *immunoblot* para detectar o antígeno de esquistossoma demonstrou ter altas sensibilidade (aproximadamente 95%) e especificidade (cerca de 100%).

Principais exames laboratoriais: ocorre eosinofilia em 20 a 60% dos casos agudos. A VHS está aumentada. A hematúria constitui um importante sinal precoce de infecção por *S. haematobium*. Os níveis de imunoglobulina, sobretudo IgE, estão elevados. Em geral, as provas de função hepática estão normais, mesmo na infecção crônica. Pode haver sinais e sintomas relacionados com a lesão inflamatória de outros órgãos, como pulmão (tosse, hemoptise, hipertensão pulmonar), cérebro (crises convulsivas) e medula espinal (mielopatia). Podem ocorrer anemia, eosinofilia, aumento dos níveis séricos de globulina e diminuição da albumina, hematúria, proteinúria,

hidronefrose, azotemia e carcinoma espinocelular de bexiga.

ESTRONGILOIDÍASE (STRONGYLOIDES STERCORALIS)

❑ Definição

O nematódeo parasita *Strongyloides stercoralis* tem distribuição global nas regiões tropicais e subtropicais.

❑ Quando suspeitar?

- Deve-se considerar a possibilidade de estrongiloidíase em todo paciente que tenha viajado para uma área endêmica em algum momento, independentemente da prevalência local da doença. À semelhança dos pacientes que são hospedeiros de outros parasitas intestinais bem-sucedidos, os pacientes infectados são, em sua maioria, assintomáticos ou exibem sintomas mínimos e inespecíficos. Os pacientes podem queixar-se de dor epigástrica, distensão, dispepsia, diarreia (às vezes com sangue) ou constipação intestinal. Os pacientes com infecção crônica podem desenvolver exantema urticariforme ou a síndrome da larva *currens*, causada pela migração de larvas na camada da derme
- Ocorre síndrome de hiperinfecção em pacientes imunodeficientes, como aqueles com infecções pelo HIV e pelo HTLV. Na síndrome de hiperinfecção, pode ocorrer diarreia sanguinolenta intensa, com desnutrição e disfunção intestinal. A lesão da mucosa intestinal pode resultar em complicações sépticas. As complicações pulmonares, como pneumonia e hemorragia pulmonar, são comuns na síndrome de hiperinfecção. O comprometimento do SNC pode resultar em meningite por bactérias gram-negativas ou bacteriana mista
- Convém assinalar que a morfologia das larvas de *S. stercoralis* assemelha-se àquela das larvas de ancilóstomos, e é preciso ter cuidado se houver possibilidade de ambas as infecções endêmicas.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: a identificação das larvas rabditiformes de primeiro estágio nas fezes constitui o principal método de diagnóstico, porém sua sensibilidade é limitada em pacientes com infecção assintomática não complicada. Apenas uma pesquisa de ovos e parasitas nas fezes apresenta sensibilidade de 30 a 60%. Aumenta-se a sensibilidade pela realização de várias pesquisas de ovos e parasitas. Pode-se melhorar também a sensibilidade pelo exame do líquido duodenal coletado por endoscopia ou por outro método (sensibilidade de 60 a 80%). Na síndrome de hiperinfecção, podem-se detectar formas adultas e larvares em vários órgãos acometidos.

Sorologia: pode ser útil, porém o desempenho de diferentes ensaios, com base em diferentes preparações de antígenos, não foi padronizado.

Principais exames laboratoriais: Aproximadamente 70% dos pacientes infectados apresentam eosinofilia.

GIARDÍASE

❑ Definição

A giardíase é causada pela infecção pelo protozoário flagelado *Giardia lamblia*. Esse patógeno tem distribuição mundial, porém é mais prevalente nos climas mais quentes. A infecção é mais comumente adquirida pela ingestão de cistos, com um período de incubação de 2 a 3 semanas. Após ruptura do cisto e maturação, os trofozoítos tipicamente fixam-se às criptas da mucosa duodenal por meio de discos ventrais. Não penetram na mucosa intestinal e tipicamente provocam alterações patológicas mínimas; pode-se observar a atrofia das vilosidades na doença crônica grave. Os organismos são liberados e podem encistar ou ser eliminados nas fezes, como trofozoítos.

❑ Quando suspeitar?

As crianças são mais comumente infectadas. Embora pacientes imunocomprometidos corram risco de doença grave, a maioria das infecções é observada em indivíduos imunocompetentes. A infecção aguda pode manifestar-se como náuseas, anorexia e diarreia aquosa explosiva. Os sinais e sintomas sistêmicos são comuns, como febre, mal-estar e

calafrios. A fase aguda pode ser acompanhada de uma fase subaguda ou crônica, que se manifesta por diarreia recorrente. A giardíase crônica pode ser complicada por perda de peso, má absorção e desequilíbrio eletrolítico.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: a pesquisa de ovos e parasitas nas fezes deve ser efetuada em até seis amostras. Os microrganismos podem se excretados de modo intermitente na infecção crônica. As fezes devem ser concentradas por centrifugação, e são preparados corantes permanentes. O exame do muco duodenal, coletado por aspirado duodenal ou por cápsula entérica com cordão, pode ser usado como adjuvante da pesquisa de ovos e parasitas nas fezes.

Sorologia: não tem utilidade para o estabelecimento do diagnóstico, visto que os resultados positivos não conseguem distinguir entre infecções agudas e pregressas.

Detecção de antígeno: a detecção de antígeno nas fezes ou coloração fluorescente proporciona uma rápida detecção sensível e específica de *Giardia*; a sensibilidade é maior do que a pesquisa de rotina de ovos e parasitas nas fezes. O teste do antígeno não deve substituir a pesquisa de ovos e parasitas nas fezes. É necessário examinar várias amostras de fezes para a detecção de antígeno a fim de descartar a possibilidade de giardíase.

LARVA MIGRANS (CUTÂNEA E VISCERAL)

❑ Definição

- A *larva migrans* cutânea (LMC) é uma erupção cutânea causada pela migração de nematódeos de animais (habitualmente *Ancylostoma caninum* ou *Ancylostoma braziliense*) através da derme superior. As larvas filariformes de nematódeos de animais no solo penetram na pele, habitualmente do pé ou dos membros inferiores e, em seguida, começam uma migração sinuosa através da derme superior, causando inflamação com intenso prurido. Essas larvas não podem amadurecer em nematódeos adultos, de modo que elas morrem no decorrer de várias semanas
- As infecções por *larva migrans* visceral (LMV) são causadas por larvas de nematódeos de animais, que são incapazes de amadurecer em vermes adultos. A doença é provocada pela migração das larvas pelos órgãos humanos. A LMV é de ocorrência mundial. A toxocaríase e as síndromes clássicas de LMV são causadas por *Toxocara canis* e, menos comumente, por *Toxocara cati*. Ambos os nematódeos ascarídeos apresentam ciclos de vida complexos em cães e gatos, respectivamente, envolvendo uma transmissão vertical aos filhotes, que excretam vários ovos embrionados nas fezes. Quando ingeridos por seres humanos, os ovos eclodem, e as larvas liberadas são capazes de penetrar nos tecidos e de migrar através de diferentes órgãos.

❑ Quando suspeitar?

As crianças correm maior risco de contrair a doença. Os sintomas dependem do órgão primariamente acometido; com mais frequência, o fígado é acometido (aproximadamente 85% dos casos). A LMV grave pode ser caracterizada por febre, sibilos, broncopneumonia, hepatoesplenomegalia, anemia ou outros sintomas. Foi descrita a ocorrência de artrite e vasculite. Pode haver invasão do SNC com graves consequências, como meningite eosinofílica, encefalite e outras anormalidades. O diagnóstico de *larva migrans* ocular baseia-se nos achados clínicos e no exame.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: os ovos não são detectados na pesquisa de ovos e parasitas nas fezes.

Histologia: as larvas raramente podem ser encontradas na biopsia de lesões granulomatosas.

Sorologia: não é útil para o diagnóstico de LMC. Para a LMV, o ELISA específico para *Toxocara* tem uma sensibilidade de cerca de 75%, com especificidade de > 90%. Pode-se melhorar a especificidade com o uso de *immunoblot*, e pode ser menos sensível na doença ocular do que na visceral.

Principais exames laboratoriais: observa-se eosinofilia significativa (> 30%) na LMV, mas não na LMC. É

comum a ocorrência de leucocitose, aumento da IgE e hipergamaglobulinemia.

LEISHMANIOSE

❑ Definição

O termo leishmaniose é empregado para descrever diversas doenças causadas por espécies de protozoários (mais de 20) do gênero *Leishmania*. A doença é transmitida pela picada da fêmea de flebótomo (gênero *Lutzomyia* nas Américas e *Phlebotomus* em outras partes). Tem ampla distribuição geográfica. Nos seres humanos, a doença é causada pela proliferação intracelular do estágio de amastigota do patógeno.

❑ Quando suspeitar?

Existem três síndromes comuns: cutânea (úlcera oriental), mucosa e visceral. A epidemiologia e as características clínicas dependem das espécies e dos vetores endêmicos em regiões específicas.

- Na leishmaniose cutânea, os vetores são mosquitos do gênero *Phlebotomus*. Surge um nódulo no local da picada, que acaba ulcerando. As lesões úmidas apresentam uma borda elevada, com base granulomatosa, coberta de exsudato. Tipicamente, as lesões secas são menores e recobertas por uma crosta. A resolução das lesões cutâneas é observada no decorrer de várias semanas ou meses, deixando uma cicatriz atrófica. Alguns pacientes desenvolvem febre e sintomas sistêmicos e podem apresentar adenopatia regional. A leishmaniose cutânea difusa, causada por *Leishmania aethiopica* na África e por *Leishmania amazonensis* na América do Sul, resulta da ampla disseminação de amastigotas, formando placas e nódulos
- A leishmaniose mucosa (espúndia) ocorre apenas nas Américas. Em um pequeno subgrupo de pacientes, leishmaniose mucosa ocorre vários meses ou anos após a resolução da leishmaniose cutânea primária. Há ulceração da mucosa nasal, que pode ser seguida de acometimento dos lábios, palato mole, faringe e outros tecidos adjacentes
- A leishmaniose visceral é causada por *Leishmania chagasi* na América Latina e por *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum* em regiões do Mediterrâneo, na África e na Ásia. As infecções são, em sua maioria, assintomáticas ou só exibem sinais/sintomas discretos. Poucos pacientes evoluem para a doença fulminante (calazar), que se manifesta com febre, mal-estar, perda de peso e hepatoesplenomegalia. Os pacientes apresentam contagens diminuídas de granulócitos e níveis aumentados de globulinas. A evolução pode ser complicada por desnutrição e atraso do crescimento, edema e diáteses hemorrágicas. Os pacientes imunocomprometidos correm maior risco de leishmaniose visceral.

❑ Achados laboratoriais

Histologia: o diagnóstico definitivo é estabelecido pela identificação da *Leishmania* nos tecidos. Deve-se efetuar uma biopsia da borda elevada das lesões cutâneas. Para a leishmaniose visceral, o aspirado de fígado, baço ou medula óssea, o creme leucocitário ou a biopsia do órgão acometido são usados para o diagnóstico.

Cultura: *Leishmania* pode ser isolado em cultura, porém as técnicas especiais necessárias não estão amplamente disponíveis.

Sorologia: as provas sorológicas ou os testes cutâneos com leishmânia (doença cutânea, mucosa ou doença visceral com resolução) mostram-se úteis para o diagnóstico da leishmaniose. Os métodos de IFA e EIA são os mais utilizados. Os testes com base no antígeno rK39 de *L. chagasi* mostram-se sensíveis para a leishmaniose visceral ativa, porém as reações cruzadas podem limitar sua utilidade.

Principais exames laboratoriais: na leishmaniose visceral, os níveis séricos de globulina (IgG) estão acentuadamente aumentados, com diminuição da albumina e razão A/G invertida. A VHS está elevada, em consequência dos níveis aumentados de globulina. Pode-se observar a presença de anemia, leucopenia e trombocitopenia, devido ao hiperesplenismo e à produção diminuída pela medula óssea. Podem ocorrer proteinúria e hematúria. Nos casos crônicos, podem ser obtidos achados laboratoriais devido à amiloidose.

MALÁRIA

❑ Definição

A malária é causada por protozoários patogênicos do gênero *Plasmodium*. Quatro espécies são responsáveis pela maioria das infecções humanas: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*. O *Plasmodium knowlesi* está emergindo como causa cada vez mais notificada de malária. A malária é endêmica nas regiões tropicais da África Subsaariana, América Central, América do Sul e Ásia. O *Plasmodium falciparum* e o *P. malariae* apresentam distribuição mundial. O *P. vivax* é menos comum na África Equatorial, enquanto o *P. ovale* é incomum fora da África. O *P. knowlesi* constitui a causa de uma proporção significativa de casos de malária no Sudeste Asiático. As regiões com *P. falciparum* resistente à cloroquina são bem definidas geograficamente, o que ressalta a importância de determinar onde a infecção foi adquirida para a tomada de decisões terapêuticas. O antígeno de grupo sanguíneo Duffy serve como ligante do *P. vivax* aos eritrócitos.

❑ Quando suspeitar?

- Os sinais e sintomas habituais de malária aguda consistem em febre, sudorese, anemia e esplenomegalia. A apresentação clássica da malária é o paroxismo da malária, que ocorre de maneira cíclica com a lise dos eritrócitos; todavia, esses ciclos de febre frequentemente não são observados. A febre reaparece a cada 48 h na infecção por *P. vivax* e *P. ovale* e a cada 72 h na infecção por *P. malariae*. As infecções por *Plasmodium falciparum* também exibem um ciclo de 48 h, porém a lise dos eritrócitos não costuma ser sincronizada. O ciclo eritrocitário para o *P. knowlesi* é de apenas 24 h. Os indivíduos não imunizados e as gestantes correm maior risco de infecção grave e complicada
- A infecção pelo *Plasmodium falciparum* está associada a maior risco de doença grave e complicada. A anemia é comum e pode ser grave na presença de altos níveis de parasitemia. Hiperglicemia e acidose são complicações da malária grave. Pode haver hipertermia (> 41°C), que está sobretudo relacionada com a anemia grave, hipoglicemia e malária cerebral. A malária cerebral, que habitualmente se manifesta por coma e/ou convulsões, é causada por diversos fatores, como obstrução microvascular pelos parasitas e distúrbios metabólicos. A malária cerebral está associada a uma alta taxa de morbidade. A malária grave pode ser complicada por insuficiência renal oligúrica (febre hemoglobinúrica), que está associada a uma alta taxa de mortalidade. Pode-se observar a ocorrência de edema pulmonar, causado pela síndrome de extravasamento capilar, habitualmente em associação a outros sintomas de malária complicada. O sequestro microvascular dos eritrócitos parasitados pode causar disfunção intestinal, o que resulta em diarreia. As complicações da malária por *P. falciparum* não estão bem correlacionadas com o nível de parasitemia.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta:

- O diagnóstico costuma ser estabelecido pelo exame de esfregaços sanguíneos finos e espessos com coloração de Giemsa, Wright ou Wright-Giemsa. Recomenda-se a coloração de Giemsa, visto que a maioria das descrições morfológicas baseia-se nessa coloração. Os esfregaços espessos de sangue periférico ou de medula óssea constituem o método mais sensível de detecção, enquanto os esfregaços finos são usados para identificação da espécie
- É necessário examinar múltiplas amostras para descartar a malária. Devem-se efetuar esfregaços a cada 6 a 12 h, durante 3 dias consecutivos. As solicitações para diagnóstico de malária devem ser consideradas como emergência clínica potencial, de modo que as amostras devem ser imediatamente transportadas e examinadas. Recomenda-se uma amostra de sangue capilar quando os esfregaços finos e espessos podem ser preparados à cabeceira do paciente. Pode-se utilizar sangue anticoagulado com EDTA, porém pode haver perda do pontilhado se os esfregaços não forem preparados rapidamente.

Sorologia: tem valor limitado na infecção aguda.

Testes moleculares: foram desenvolvidos métodos de reação da cadeia da polimerase que são muito sensíveis e específicos para as espécies, porém ainda não se dispõe de testes aprovados pela FDA.

Principais exames laboratoriais: anemia hemolítica (contagem média de 2,5 milhões de eritrócitos por microlitro nos casos crônicos), normalmente hipocrômica; pode ser macrocítica na doença crônica grave. A contagem de reticulócitos está aumentada. A trombocitopenia é um achado comum. A contagem de leucócitos pode estar diminuída. A VHS está aumentada. Ocorre aumento dos níveis séricos de bilirrubina indireta, bem como outras evidências de hemólise. O nível sérico de globulina está elevado (sobretudo a fração das euglobulinas); a albumina está diminuída. É frequente a obtenção de um teste biológico falso-positivo para sífilis. Podem ocorrer proteinúria e hematúria. As complicações renais da malária podem resultar em necrose tubular aguda, com cilindros no exame microscópico, azotemia e oligúria evoluindo para a anúria. As provas de função hepática podem estar moderadamente elevadas.

MICROSPORIDÍASE

❑ Definição

Os microsporídios são protozoários intracelulares obrigatórios, capazes de infectar muitas espécies de vertebrados e invertebrados. O *Enterocytozoon bieneusi* é o patógeno humano mais comum. A infecção costuma ser adquirida pela ingestão oral dos microsporídios, raramente por inalação.

❑ Quando suspeitar?

- O *Enterocytozoon bieneusi* emergiu como patógeno significativo em pacientes com AIDS. A evolução clínica assemelha-se àquela causada por *Cryptosporidium* e *Isospora*, com diarreia aquosa frequente, náuseas e anorexia. As fezes não são sanguinolentas. Podem ocorrer complicações da diarreia nos casos graves, com desidratação, hipovolemia, desequilíbrio eletrolítico e má absorção. Um número significativo de pacientes com microsporidíase intestinal diagnosticada pode apresentar coinfecção por *Cryptosporidium*. Foram identificados microsporídios nas secreções das vias respiratórias inferiores de pacientes com AIDS
- Já foi descrita a ocorrência de doença intestinal autolimitada em pacientes com sistema imune intacto. Outros microsporídios, além do *E. bieneusi*, tendem mais a ser responsáveis pela microsporidiose extraintestinal (p. ex., ceratoconjuntivite, hepatite, colangite esclerosante, peritonite, infecção do sistema respiratório, sinusite, miosite e doença renal).

❑ Achados laboratoriais

- Ver Exame para microsporídios no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*
- *Detecção direta*: a ME constitui o padrão-ouro para confirmar a infecção e estabelecer a espécie, se houver necessidade. Foram descritos vários corantes tricrômicos modificados para a detecção dos microsporídios nas fezes. Os esfregaços de fezes devem ser bem finos para ajudar a evitar os artefatos. Os agentes fluorescentes ópticos, como o calcoflúor, coram os microsporídios em amostras de fezes, porém são inespecíficos
- *Histologia*: os microsporídios podem ser identificados com o uso de vários corantes histológicos, como H-E, ácido periódico de Schiff (PAS) e corantes de prata. A coloração pode ser inconsistente. Pode-se melhorar a detecção pelo exame de preparações de toque coradas.

TENÍASE (TAENIA SAGINATA)

❑ Definição

A doença pela tênia do boi é causada pela ingestão de metacestódios (cisticercos) viáveis de *Taenia saginata*.

❑ Quando suspeitar?

As infecções pela tênia do boi são, em sua maioria, assintomáticas, porém pode ocorrer obstrução intestinal, biliar ou pancreática na infecção maciça.

❑ Achados laboratoriais

Detecção direta: a detecção costuma ser realizada pela identificação de ovos, proglotes, estróbilos ou escólex em amostras de fezes. Os ovos são detectados nas fezes de 50 a 75% dos pacientes, mas não podem ser distinguidos daqueles da *Taenia solium*. A identificação definitiva é normalmente obtida pelo exame da morfologia uterina das proglotes grávidas. Como as proglotes de *T. saginata* migram ativamente através do ânus para depositar os ovos na pele perianal, segmentos de proglotes podem estar disponíveis para exame, o que melhora significativamente a identificação da espécie.

Principais exames laboratoriais: os eosinófilos podem estar discretamente aumentados.

TOXOPLASMOSE

❑ Definição

O termo toxoplasmose é empregado para descrever doenças causadas pelo protozoário parasita intracelular, o *Toxoplasma gondii*. A infecção é mais comumente transmitida pela ingestão de oocistos (esporozoítos) nas fezes de gatos ou pela ingestão de cistos (bradizoítos) em carne crua ou inadequadamente cozida de animais infectados (p. ex., carne de cordeiro, porco e cabra). A infecção aguda ocorre mais comumente nos músculos, no fígado, no baço, em linfonodos e no SNC. Os monócitos infectados morrem, resultando em uma reação inflamatória no órgão acometido. Formam-se cistos repletos de bradizoítos, porém a função orgânica normaliza-se habitualmente nos hospedeiros imunocompetentes. As indicações para rastreamento sorológico de pacientes assintomáticos são gravidez em mulheres, diagnóstico recente de infecção pelo HIV-1, doadores e receptores de transplantes e pacientes que serão tratados com fármacos imunossupressores.

❑ Quando suspeitar?

- As infecções são, em sua maioria, assintomáticas
- A infecção aguda pode se manifestar como adenopatia e febre. Em determinadas ocasiões, os pacientes desenvolvem mal-estar, cefaleia, mialgias e hepatoesplenomegalia. Pode-se observar linfocitose atípica na contagem diferencial, o que sugere uma síndrome de mononucleose, que pode ter várias semanas ou meses de duração. A toxoplasmose pode ser responsável por até 15% dos casos de linfadenopatia inexplicada
- Pode ocorrer infecção congênita quando a mãe contrai infecção aguda durante a gravidez (que, em geral, é clinicamente inaparente). O risco de transmissão é de 15 a 25% para infecções maternas no primeiro trimestre, 30 a 45% no segundo trimestre, cerca de 65% no terceiro trimestre e quase 100% a termo. A doença congênita grave é mais provável em caso de infecção fetal no primeiro trimestre, com alta taxa de mortalidade; 90% dos casos apresentam sequelas do SNC. A maioria dos lactentes infectados (85%) acaba desenvolvendo sequelas após alguns anos, mesmo quando assintomáticos por ocasião do nascimento. As sequelas neurológicas consistem em convulsões, retardo psicomotor, hidrocefalia, microcefalia, anormalidades oculares (p. ex., necrose da retina e inflamação granulomatosa da coroide e atrofia óptica), surdez e outras anormalidades. É comum a observação de calcificações intracerebrais. Os lactentes podem apresentar febre, icterícia, vômitos, diarreia, hepatoesplenomegalia, pneumonite e outras manifestações.

❑ Achados laboratoriais

Histologia: os microrganismos podem ser identificados pelo exame histológico dos tecidos infectados. Pode-se melhorar a detecção com o uso de coloração imuno-histológica específica. A detecção direta tem baixo rendimento para outras amostras, além das amostras de tecido. Os organismos podem ser identificados em amostras de lavado broncoalveolar e de LCS coradas pelo método de Giemsa.

Sorologia:

- Ver *Toxoplasma*, sorologia (IgG e IgM contra *Toxoplasma gondii*) no Capítulo 17, *Exames para Doenças Infecciosas*
- A sorologia constitui o método de escolha para o diagnóstico da maioria dos pacientes. Os resultados das provas sorológicas precisam ser interpretados com base na idade do paciente, no seu estado clínico e em

outros fatores, como as características de desempenho do método usado

- O diagnóstico de infecção aguda ou congênita é mais difícil
  - A infecção aguda pode ser identificada pela detecção de IgM específica ou por uma elevação de quatro vezes nos títulos de anticorpos entre as fases aguda e convalescente. A reatividade da IgM costuma aparecer dentro de 2 semanas de infecção primária. Em geral, a IgG aparece no decorrer de 4 semanas. Usualmente, títulos máximos são alcançados entre 4 e 8 semanas após a infecção primária. Uma elevação de quatro vezes nos títulos de IgG sustenta um diagnóstico de infecção aguda. Os níveis de IgG alcançam habitualmente um título de 1:1.000 ou mais. A IgM específica aparece na primeira semana de infecção e alcança um pico dentro de 1 mês. Em geral, a reatividade desaparece em 3 a 5 meses (e até com apenas 1 mês), entretanto, pode persistir por até 2 anos nos ensaios de captura de IgM
  - Na infecção congênita, IgM é habitualmente encontrada, porém a obtenção de um resultado negativo não afasta a possibilidade de toxoplasmose. A IgG consequente à transferência transplacentária, na ausência de infecção, deve desaparecer no decorrer de 6 a 12 meses. Na retinocoroidite, a IgG é positiva, enquanto a IgM, negativa. Na reativação de doença latente em pacientes imunocomprometidos, a IgG é positiva, porém a IgM, tipicamente negativa. Na toxoplasmose aguda que acomete pacientes imunocomprometidos, observa-se habitualmente o desenvolvimento de reações positivas da IgG e IgM ou elevação dos títulos de IgG. Ocorre reação negativa para IgG no soro de 3% dos pacientes com AIDS que apresentam encefalite por *Toxoplasma*
- Os ANA e FR podem causar resultados falso-positivos nos testes de IgM por IFA. Os anticorpos IgM podem permanecer detectáveis por mais de 1 ano após a infecção aguda. A reatividade da IgG permanece detectável durante toda a vida do indivíduo
- Podem ser necessários vários exames para determinar o momento de ocorrência da infecção. Se a IgG for positiva, e a IgM negativa, é provável que a infecção tenha sido contraída há mais de 6 meses. Se ambas forem positivas, é possível que a infecção primária tenha sido recente, nos 2 anos anteriores. O teste de afinidade da IgG pode ser útil. Uma baixa afinidade sugere infecção aguda nos 3 meses precedentes.

Testes moleculares: as técnicas de reação da cadeia da polimerase são comprovadamente sensíveis para o diagnóstico de toxoplasmose, sobretudo para o diagnóstico pré-natal. A reação da cadeia da polimerase do líquido amniótico tem sensibilidade superior a 97% e um VPN de > 99% para a toxoplasmose intrauterina.

Principais exames laboratoriais: linfocitose atípica, aumento ou diminuição da contagem de leucócitos, anemia e contagem diminuída de plaquetas. Na forma grave da doença, ocorrem concentrações elevadas de globulinas e sinais de disfunção orgânica específica.

Achados no LCS: pleocitose e aumento das proteínas.

TRICOMONÍASE

Ver discussão sobre vaginite e vaginose no Capítulo 5, *Distúrbios Ginecológicos e Obstétricos*.

TRIQUINOSE (TRIQUINELOSE; TRICHINELLA SPIRALIS)

❑ Definição

A triquinose é causada por *Trichinella spiralis* e espécies relacionadas. A triquinose, uma infecção zoonótica transmitida por alimentos com distribuição global, ocorre mais comumente na Europa e na América do Norte. Todos os mamíferos são suscetíveis à doença. Os suínos e os ratos constituem o principal reservatório para *T. spiralis*. Quando o indivíduo consome carne infectada, a cápsula é digerida, o que possibilita a liberação das larvas que invadem o epitélio do intestino delgado.

❑ Quando suspeitar?

A infecção clínica apresenta duas fases

- A primeira fase, correlacionada com a entrada e a atividade dos vermes adultos no intestino delgado, é frequentemente discreta
- A segunda fase, causada pela circulação das larvas, está associada a febre, mialgias, fraqueza, mal-estar, diarreia e edema periorbital e facial (aproximadamente 50% dos casos) e outros sintomas.

A cefaleia é muito comum. Ocorrem sintomas neurológicos em 10 a 20% dos pacientes, o que sugere uma evolução mais grave. As mialgias, a fatigabilidade, a cefaleia e os sinais/sintomas oculares podem persistir por décadas na infecção crônica.

❑ Achados laboratoriais

O diagnóstico costuma ser estabelecido com base nos sintomas clínicos, história dietética e provas sorológicas.

Detecção direta: o diagnóstico definitivo, quando necessário, é estabelecido pela demonstração de larvas no músculo estriado. Com frequência, efetua-se uma biopsia do músculo deltoide. A biopsia muscular pode revelar as larvas encistadas a partir de 10 dias após a ingestão. O exame microscópico direto de uma amostra comprimida entre lâminas é superior à preparação histológica de rotina. A pesquisa de ovos e parasitas nas fezes raramente contribui para o diagnóstico, porém os vermes adultos podem ser observados na doença aguda com diarreia.

Sorologia: mostra-se útil, porém pode ocorrer soroconversão por várias semanas após a infecção aguda. As provas sorológicas tornam-se positivas 1 semana após o aparecimento dos sintomas em apenas 20 a 30% dos pacientes e alcançam seus títulos máximos em 80 a 90% dos pacientes na quarta ou na quinta semanas. A elevação dos títulos em amostras de soro das fases aguda e convalescente é diagnóstica. Os títulos podem permanecer negativos na infecção maciça. Podem ser obtidos resultados falso-positivos quando há poliarterite nodosa, doença do soro, sensibilidade à penicilina, mononucleose infecciosa, linfomas malignos e leucemia. O EIA constitui o método de escolha; os valores alcançam seu máximo em 3 meses e ainda podem ser detectados dentro de 1 ano. A especificidade é superior a 95%. A IHA também é utilizada. Os testes previamente usados são fixação de complemento (FC), floculação com bentonita, precipitina e fixação do látex.

Principais exames laboratoriais:

- A eosinofilia, que surge em mais de 50% dos pacientes, pode constituir uma das primeiras anormalidades laboratoriais que sustentam o diagnóstico clínico. A eosinofilia surge com contagem diferencial ≤ 85% e contagem absoluta de 15.000/μl. Ocorre cerca de 1 semana após o consumo de carne infectada e alcança o seu valor máximo depois da terceira semana. Em geral, regride em 4 a 6 semanas, mas pode persistir por até 6 meses e, em certas ocasiões, por anos
- Com frequência, são observados sinais laboratoriais que indicam lesão muscular (p. ex., concentrações elevadas de creatinofosfoquinase (CPK), LDH, aldolase e aminotransferases)
- Ocorre diminuição dos níveis séricos de proteína total e albumina nos casos graves entre 2 e 4 semanas, podendo persistir por vários anos. Os níveis aumentados (relativos e absolutos) das gamaglobulinas acompanham paralelamente os títulos nas provas sorológicas. Esse aumento, observado entre 5 e 8 semanas, pode estender-se por 6 meses ou mais. A VHS está normal ou apenas discretamente aumentada. O exame de urina pode revelar albuminúria com cilindros hialinos e granulosos nos casos graves. Na meningoencefalite, o LCS pode ser normal ou apresentar ≤ 300 linfócitos/μl, com concentração aumentada de proteína e nível mais elevado de anticorpos no LCS do que no soro.

Leitura sugerida | Parasitas patogênicos

Ash LR, Orihel TC. *Ash and Orihel's Atlas of Human Parasitology*, 5th ed. Chicago, IL: ASCP Press; 2007.

Barratt JL, Harkness J, Marriott D, et al. Importance of nonenteric protozoan infections in immunocompromised people. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23:795–836.

Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. Washington, DC: ASM Press; 2007.

Gottstein B, Pozio E, Nöckler K. Epidemiology, diagnosis, treatment and control of trichinellosis. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22:127–145.

Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised

patients. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15:145–154.

Okhuysen PC. Traveler's diarrhea due to intestinal protozoa. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:110–114.

Ross AGP, Bartley PB, Sleigh AC, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2002; 16:1212–1220.

Stark D, Barratt JLN, van Hal S, et al. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22:634–650.

Tanyuksel M, Petri WA. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16:713–729.

APÊNDICE | TABELAS PARA REFERÊNCIA

Infecções hospitalares

- *Acinetobacter baumannii*
- *Clostridium difficile*
- *Escherichia coli*
- Espécies de *Candida*
- Espécies de *Mucor*
- Espécies de *Rhizopus*
- *Mycobacterium avium*
- *Mycobacterium intracellulare*
- Pneumonia por *Klebsiella*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Picadas de insetos

- *Anaplasma phagocytophilum*
- *Babesia divergens*
- *Babesia microti*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Ehrlichia chaffeensis*
- Espécies causadoras da malária (*Plasmodium*)
- Espécies de *Leishmania*
- *Francisella tularensis*

Doenças transmitidas por alimentos

- *Ascaris lumbricoides*
- *Bacillus cereus*
- *Clostridium botulinum*
- *Clostridium perfringens*
- *Cyclospora cayetanensis*
- *Entamoeba histolytica*
- *Escherichia coli*
- Espécies de *Campylobacter*
- Espécies de *Rhizopus*
- Espécies de *Taenia*
- *Giardia lamblia*

- Infecções por *Cryptosporidium* e *Coccidium*
- *Listeria monocytogenes*
- Microsporidiose
- *Staphylococcus aureus*
- *Trichinella spiralis*
- *Vibrio cholerae*
- *Vibrio vulnificus*
- *Yersinia enterocolitica*

Agentes usados em bioterrorismo

Categoria A

Estes agentes de alta prioridade podem ser facilmente transmitidos e disseminados, resultando em alta taxa de mortalidade.

- Agentes virais de febre hemorrágica
- *Bacillus anthracis* (antraz)
- *Clostridium botulinum* (toxina botulínica)
- *Francisella tularensis* (tularemia)
- Vírus da varíola
- *Yersinia pestis* (peste bubônica)

Categoria B

Os agentes de categoria B são moderadamente fáceis de disseminar e apresentam baixas taxas de mortalidade

Burkholderia mallei (mormo)

Burkholderia pseudomallei (melioidose)

Clostridium perfringens (toxina épsilon)

Coxiella burnetii (febre Q)

Espécies de *Brucella* (brucelose)

Categoria C

Patógenos emergentes que podem ser submetidos à engenharia para disseminação em massa, em virtude de sua disponibilidade, facilidade de produção e disseminação, alta taxa de mortalidade ou capacidade de causar grande impacto na saúde.

- Vírus Nipah
- Hantavírus
- SARS (coronavírus)*
- Vírus H1N1
- HIV/AIDS

*SARS, síndrome respiratória aguda grave.
Uma lista completa dos agentes pode ser encontrada no *site* do CDC: http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist.asp.

Tabela de grupos de microrganismos com base em sua morfologia

Bacilos gram-negativos aeróbicos (facultativos)

- *Acinetobacter*
- *Burkholderia*
- *Citrobacter*
- *Enterobacter* e *Pantoea*
- *Escherichia coli*

- *Klebsiella*
- *Morganella*
- *Proteus*
- *Pseudomonas*
- *Salmonella* e *Shigella*
- *Serratia*
- *Stenotrophomonas*
- *Yersinia*

Bacilos gram-negativos curvos e espiralados aeróbicos (facultativos)

- *Borrelia*
- *Campylobacter*
- *Helicobacter pylori*
- *Leptospira*
- *Treponema*
- *Vibrio*

Cocobacilos gram-negativos aeróbicos

- *Bartonella*
- *Bordetella pertussis*
- *Brucella*
- *Francisella tularensis*
- *Haemophilus influenzae*
- *Legionella*
- Microrganismos HACEK*
- *Pasteurella*

Cocos gram-negativos aeróbicos

- *Branhamella*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*

Bacilos gram-positivos aeróbicos

- *Arcanobacterium*
- *Bacillus anthracis*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Erysipelothrix*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Lactobacillus*
- *Listeria*

Cocos gram-positivos aeróbicos

Estafilococos

- Estafilococos não *aureus*
- *Staphylococcus aureus*

Estreptococos

- *Streptococcus* do grupo A
- *Streptococcus* do grupo B
- Outros estreptococos beta-hemolíticos
- *Streptococcus pneumoniae*

- Outros estreptococos *viridans*

Enterococos

Anaeróbios obrigatórios
Bacilos gram-negativos anaeróbios
■ *Bacteroides* ■ *Fusobacterium* ■ *Porphyromonas* ■ *Prevotella*
Bacilos gram-positivos anaeróbios
■ *Actinomyces* ■ *Clostridium* ■ *Propionilbacterium acnes*

*N.R.T.: Microrganismos HACEK: *Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella* spp.

CAPÍTULO 14

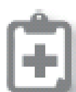
Medicina Transfusional

Vishesh Chhibber



INTRODUÇÃO

O propósito desse capítulo consiste em fornecer algumas informações básicas sobre Medicina Transfusional. É essencial ter treinamento e/ou experiência em Medicina Transfusional para a prestação de cuidados aos pacientes. Recomendamos com veemência que os leitores busquem informações adicionais na bibliografia ao final do capítulo. Omitimos, propositadamente, referências a coleta e doação de sangue, assim como aférese terapêutica.



EXAMES PRÉ-TRANSFUSÃO

A decisão de transfundir sangue tem de ser enviada ao banco de sangue por um médico. A solicitação pode ser escrita ou enviada por via eletrônica. Em situações de emergência, pode ser feita a solicitação verbal, mas esta

deve ser documentada e seguida pela requisição escrita ou eletrônica o mais cedo possível. Para fornecer sangue compatível para um paciente, é necessário enviar uma amostra de sangue para o banco de sangue. A amostra tem de ser rotulada com o nome do paciente e um segundo identificador é essencial. Esse segundo identificador pode ser a data de nascimento ou o número do prontuário do paciente. A maioria das instituições também exige outras informações, tais como identidade que pessoa que fez a coleta de sangue e a data da coleta do sangue. Por causa das consequências potencialmente letais da identificação incorreta do paciente durante a coleta do sangue ou de erros durante os testes no banco de sangue, dá-se preferência a coleta de duas amostras de sangue e exames realizados em momentos diferentes. Os resultados dos testes também devem ser comparados com quaisquer dados existentes no banco de sangue a respeito do paciente.

A análise laboratorial tem de ser realizada com os eritrócitos (hemácias) do paciente e com plasma ou soro. De modo geral, as amostras lipêmicas ou hemolisadas não são aceitas pelos bancos de sangue porque os resultados não são acurados. Após o recebimento de uma amostra apropriada, testes são realizados para determinar o grupo sanguíneo AB0 e o tipo Rh (D), sendo seguidos pela pesquisa de anticorpos antieritrocitários no plasma do paciente. Após a análise, uma unidade de sangue é selecionada para o paciente e a compatibilidade é verificada por meio de prova cruzada.

Testes de antiglobulina direto e antiglobulina indireto (testes de aglutinação)

A maioria dos exames realizados nos bancos de sangue envolve a verificação de aglutinação dos eritrócitos do paciente, do doador ou reagentes. A meta é prever compatibilidade dos hemoderivados para a transfusão. Aglutinação consiste na formação de grumos de eritrócitos causada pela ligação de anticorpos aos antígenos existentes nas membranas eritrocitárias. Isso costuma ocorrer em duas fases: (1) sensibilização dos eritrócitos em decorrência de ligação de anticorpos aos antígenos e (2) formação de estrutura reticulada que resulta em aglutinação microscópica. Centrifugação é, em geral, necessária para aproximar os eritrócitos e propiciar a aglutinação porque existe carga elétrica negativa efetiva na superfície dos eritrócitos que impede sua agregação e aglutinação. Além disso, é possível que anticorpos IgG provoquem sensibilização dos eritrócitos sem aglutinação destes e, portanto, é preciso acrescentar um segundo anticorpo para promover a formação da estrutura reticulada. O segundo anticorpo necessário é ativo contra globulinas humanas, especificamente IgG e complemento. Essa antiglobulina humana ou reagente de Coombs pode ser feita para realizar um teste de antiglobulina direta (DAT), assim como um teste de antiglobulina indireta (IAT). Durante a realização do teste de antiglobulina direta, antiglobulina humana é acrescentada aos eritrócitos do paciente quando existe a suspeita de sensibilidade. Já no teste de antiglobulina indireta a antiglobulina humana é acrescentada a uma suspensão de eritrócitos reagentes (ou do doador). Nos dois testes, o acréscimo de antiglobulina humana resultará em aglutinação se os eritrócitos forem sensibilizados pelos anticorpos. Embora muitas instituições realizem esses testes pré-transfusão em pequenos tubos de ensaio, algumas instituições de maior porte realizam parte (ou a maioria) dos testes com tecnologia mais moderna (colunas de gel ou testes de fase sólida).

Tipagem sanguínea e fator RH

Antes da transfusão de sangue, é crucial determinar o grupo AB0 e o tipo Rh do sangue do paciente e o plasma dele deve ser verificado à procura de anticorpos esperados e inesperados. De modo geral, a tipagem sanguínea começa com a determinação do grupo AB0, que consiste na busca nos eritrócitos do paciente de antígenos A e B por meio de anticorpos anti-A e anti-B (*kits* comerciais). Posteriormente, uma determinação reversa é realizada pela verificação do plasma do paciente à procura de anticorpos anti-A e anti-B (eritrócitos reagentes dos grupos A e B). Com raras exceções, os pacientes sem antígenos A ou B em suas membranas eritrocitárias devem apresentar anticorpos contra o antígeno inexistente (ver Tabela 14.1). Quaisquer discrepâncias têm de ser solucionadas antes da transfusão dos hemoderivados e, se for necessária transfusão de emergência, eritrócitos do grupo 0 e plasma do grupo AB devem ser fornecidos antes da resolução dessa discrepância.

Para determinar o tipo sanguíneo de uma pessoa, as hemácias do paciente têm de ser testadas com anticorpo anti-D para determinar se o paciente expressa o antígeno D em suas hemácias. Se os eritrócitos do paciente não aglutinarem com o anticorpo reagente anti-D, em algumas instituições é feita a pesquisa do antígeno D fraco pelo acréscimo de antiglobulina humana. A pesquisa do antígeno D fraco detecta indivíduos com diferenças qualitativas

ou quantitativas no antígeno D expressado em seus eritrócitos. Os indivíduos com fenótipo D fraco não têm antígeno D suficiente em seus eritrócitos para resultar em aglutinação direta, e a aglutinação só é observada depois do acréscimo da antiglobulina humana. Os indivíduos com fenótipo D parcial apresentam uma diferença qualitativa no antígeno D que também exige o acréscimo da antiglobulina humana para ocorrer aglutinação. Embora em algumas instituições seja realizada a pesquisa do antígeno D fraco, não é necessário fazê-lo porque tanto os pacientes com fenótipo D fraco como os pacientes com D parcial são considerados Rh-negativos e receberão hemoderivados D-negativos. O mesmo se aplica às gestantes; embora não seja necessário realizar a pesquisa do antígeno D fraco, algumas instituições optam por fazê-la. Se uma gestante com fenótipo D fraco for tipada como D-negativa (porque a instituição não realiza a pesquisa do antígeno D fraco), ela receberá imunoglobulina anti-Rh desnecessariamente (visto que ela não pode ser imunizada contra o antígeno D). Todavia, não é provável que isso resulte em risco para a paciente (ver a discussão sobre exames pré-natais nesse capítulo). Ainda assim, os bancos de sangue obrigatoriamente realizam a pesquisa do antígeno D fraco porque os eritrócitos de um doador D fraco podem imunizar pacientes Rh-negativas contra o antígeno D.

Tabela 14.1 Antígenos e anticorpos encontrados nos grupos sanguíneos AB0.

Grupo sanguíneo AB0	Antígenos	Anticorpos
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A, B	Nenhum
0	Nenhum	Anti-A, anti-B

Após a tipagem sanguínea (grupo AB0 e fator Rh), o plasma ou o soro do paciente tem de ser examinado à procura de anticorpos inesperados contra antígenos eritrocitários não AB0. A meta da pesquisa de anticorpos é detectar anticorpos clinicamente significativos contra antígenos eritrocitários que possam provocar reações transfusionais hemolíticas e doença hemolítica do feto e do recém-nascido. É mais provável que os anticorpos que se ligam aos eritrócitos na temperatura corporal (37°C) e são detectados pelo acréscimo de antiglobulina humana sejam clinicamente mais significativos do que os crioanticorpos que não provocam aglutinação a 37°C ou após o acréscimo de antiglobulina humana. Alguns dos anticorpos clinicamente significativos mais encontrados incluem anticorpos anti-D, anti-C, anti-E, anti-c, anti-e, anti-S, anti-s, anti-K, anti-k, anti-Fy^a, anti-Fy^b, anti-Jk^a e anti-Jk^b. Os eritrócitos reagentes precisam ser capazes de detectar esses anticorpos, assim como anticorpos anti-M, anti-N, anti-P1, anti-Le^a e anti-Le^b.

Prova cruzada

Após a tipagem sanguínea e a determinação do fator Rh é possível selecionar um hemoderivado apropriado para transfundir o paciente. Idealmente, hemoderivados AB0 idênticos devem ser transfundidos, mas, devido a limitações no manejo dos estoques nos bancos de sangue, muitas vezes hemoderivados AB0 compatíveis (mas não AB0 idênticos) são fornecidos para transfusão. A Tabela 14.2 mostra os tipos de eritrócitos e plasma que são compatíveis com cada um dos grupos sanguíneos AB0.

Plasma, plaquetas e crioprecipitado podem ser transfundidos sem a realização de prova cruzada. Cada unidade de concentrado de hemácias, contudo, deve ser submetida à prova cruzada com o plasma do receptor antes da transfusão. O tipo de prova cruzada depende de a pesquisa de anticorpos do paciente ter sido positiva ou negativa.

Se a pesquisa de anticorpos no paciente foi negativa, geralmente os eritrócitos selecionados para transfusão são misturados com o plasma do paciente e centrifugados para verificar se ocorre aglutinação. Esse teste nada mais é que uma verificação adicional da compatibilidade AB0 do doador e do receptor porque ocorrerá aglutinação se o plasma do paciente tiver anticorpos AB0 contra antígenos cognatos nos eritrócitos selecionados para transfusão. Em algumas instituições, pacientes com painel de anticorpos negativo são elegíveis para uma “prova cruzada

eletrônica” se a instituição validou o sistema de informação/computadorizado do banco de sangue de não permitir a administração de hemoderivado incompatível para o paciente. Se o paciente tiver uma pesquisa de anticorpos positiva, é apropriado realizar uma prova cruzada completa com antiglobulina humana. Muitos aloanticorpos não AB0 clinicamente significativos são anticorpos IgG e não resultam em aglutinação a menos que antiglobulina humana seja acrescentada à suspensão de eritrócitos e plasma. Assim sendo, pacientes com pesquisa positiva de anticorpos devem se submeter à prova cruzada na qual o plasma do paciente e os eritrócitos do doador são incubados na temperatura corporal e depois acrescenta-se antiglobulina humana.

A amostra de sangue usada para realizar a prova cruzada (assim como a tipagem Rh e o grupo AB0) tem de ser fresca se o paciente foi transfundido recentemente ou no caso de gestantes. Isso é necessário porque o paciente ou a gestante pode ter produzido anticorpos contra um antígeno eritrocitário alguns dias após a exposição a eritrócitos alogênicos. De modo geral, a amostra não deve ter mais de 3 dias se o paciente foi transfundido recentemente ou se for uma gestante, mas uma amostra coletada até 2 semanas antes da transfusão é aceitável se não houve exposição recente do paciente a sangue. Também é importante revisar o histórico do banco de sangue para evitar a transfusão de hemácias com antígenos que o paciente já tenha sido imunizado contra. Nesses pacientes, o título de anticorpos pode cair a níveis abaixo da detecção, mas a exposição subsequente ao antígeno pode provocar produção vigorosa de anticorpos e reação transfusional hemolítica tardia. Ao contrário da transfusão de concentrado de hemácias, a transfusão de outros hemoderivados não exige a coleta de amostra de sangue recente porque a seleção se fundamenta no tipo sanguíneo do paciente e não é necessário fazer uma prova cruzada.

Tabela 14.2 Hemoderivados compatíveis com cada grupo sanguíneo AB0.

Grupo sanguíneo	Hemácias compatíveis	Plasma compatível
A	A, 0	A, AB
B	B, 0	B, AB
AB	A, B, AB, 0	AB
0	0	0, A, B, AB

TRANSFUSÃO DE HEMODERIVADOS

A transfusão de hemoderivados implica riscos significativos. Assim sendo, antes de realizar uma transfusão, é preciso avaliar cuidadosamente os riscos e os benefícios. A transfusão de hemoderivados só deve ser prescrita se os benefícios excederem os riscos. Atualmente, a transfusão de sangue total é extremamente rara nos EUA. De modo geral, os pacientes recebem o componente específico que é necessário (p. ex., concentrado de hemácias, plaquetas ou crioprecipitado).

Transfusão de concentrado de hemácias

A meta da transfusão de concentrado de hemácias é aumentar o aporte de oxigênio para os tecidos quando isso se faz necessário. A transfusão de concentrado de hemácias é uma medida apropriada para o tratamento de anemia se aliviar os sinais/sintomas de anemia ou ajudar a prevenir as consequências fisiológicas adversas da anemia. A maioria dos pacientes tolera uma perda de aproximadamente 50% de sua hemoglobina circulatória antes de começar a apresentar consequências significativas da anemia aguda. No sangramento agudo, os sinais/sintomas de hipovolemia ocorrem habitualmente antes das manifestações clínicas da anemia. Nos indivíduos com anemia crônica (o processo ocorre ao longo de semanas ou meses), os mecanismos compensatórios possibilitam que os pacientes tolerem níveis de hemoglobina mais baixos do que os indivíduos com anemia aguda. Tendo em vista as muitas variáveis envolvidas, com frequência é desafiador determinar se existe isquemia tecidual e esta será aliviada pela transfusão de concentrado de hemácias.

❑ Quando suspeitar?

Existe uma variação significativa em termos de conduta para transfusão de concentrado de hemácias de uma instituição para outra. Na maioria dos estudos que validaram a transfusão de hemoderivados, foram encontradas transfusões desnecessárias e existe uma tendência a deflagradores (nível de hemoglobina) mais conservadores da transfusão de concentrado de hemácias. As autoridades em medicina transfusional concordam que a maioria dos pacientes com níveis de hemoglobina inferiores a 6 g/dℓ precisa de transfusão de concentrado de hemácias e que a maioria dos pacientes com níveis de hemoglobina superiores a 10 g/dℓ não precisa. Existe também um consenso geral de que nessa faixa intermediária de valores de hemoglobina, a transfusão de concentrado de hemácias precisa ser individualizada. O autor desse capítulo, instituiu que um nível de hemoglobina de 7 g/dℓ é empregado para a maioria dos pacientes hospitalizados com a notável exceção dos pacientes com cardiopatia instável (ver Tabela 14.3).

Transfusão de plasma

A prática de usar plasma como expansor de volume há muito foi abandonada. Atualmente, o plasma é quase sempre transfundido para pacientes com deficiência de uma ou mais proteínas existentes no plasma normal. As proteínas que são mais frequentemente repostas são os fatores da coagulação. Outras proteínas que podem ser repostas por meio de transfusão de plasma são ADAMTS 13 em pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e fatores do complemento em pacientes com síndrome hemolítico-urêmica (SHU).

❑ Quando suspeitar?

Embora a indicação mais comum da transfusão de plasma seja o tratamento de coagulopatia, não existem diretrizes bem definidas em relação ao uso apropriado do plasma nessa situação. Assim sendo, o plasma é muitas vezes transfundido desnecessariamente para pacientes que não se beneficiam dele.

Uma abordagem mais proativa em relação à transfusão de plasma é apropriada para pacientes com sangramento que necessitam de transfusão maciça de hemoderivados. Nesses pacientes, se ocorrer coagulopatia, pode ocorrer sangramento maciço potencialmente fatal e é extremamente difícil corrigir uma coagulopatia grave. Esses pacientes têm múltiplos fatores que contribuem para a coagulopatia, inclusive disfunção das enzimas da cascata da coagulação (consequente a hipotermia e acidose) e consumo dos fatores da coagulação em decorrência da coagulação intravascular disseminada.

❑ Considerações

Existem vários tipos de derivados do plasma disponíveis para transfusão. Entre eles estão plasma fresco congelado (PFC), plasma congelado 24 (PC 24) e plasma descongelado. O plasma fresco congelado é aquele que foi separado do sangue total e colocado em refrigerador nas primeiras 8 h após sua coleta. O plasma congelado 24 é o plasma colocado em refrigerador nas primeiras 24 h após a coleta. Esses dois produtos podem ser mantidos congelados por até 1 ano; entretanto, após serem descongelados, devem ser utilizados em 24 h. O plasma descongelado consiste em plasma fresco congelado ou plasma congelado 24 que é reclassificado e pode ser usado por até 5 dias. A concentração da maioria dos fatores da coagulação não varia significativamente entre os três tipos de plasma, com exceção dos fatores V e VIII. O plasma congelado 24 e o plasma descongelado apresentam as menores concentrações de fator V e de fator VIII porque esses dois fatores têm as meias-vidas mais curtas *in vitro*. Todavia, a deficiência de fator V é rara e o fator VIII é um reagente de fase aguda que frequentemente está elevado nos pacientes que precisam de transfusão de plasma. Na maioria dos casos, os fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) são os que precisam ser repostos para corrigir a coagulopatia. Esses fatores são estáveis nas temperaturas do refrigerador e não estão significativamente diminuídos no plasma congelado 24 e no plasma descongelado.

Tabela 14.3 Indicações comuns de transfusão de hemoderivados e processamento especial.

Concentrado de hemácias (após a interrupção do sangramento, uma unidade de concentrado de hemácias aumenta o nível de hemoglobina em 1 g/dℓ em um adulto de porte médio)

Perda ativa de sangue

Hematócrito (Ht) igual ou inferior a 21% ou hemoglobina (Hb) igual ou inferior a 7 g/dℓ

Ht igual ou inferior a 24% ou Hb igual ou inferior a 8 g/dℓ e sintomático

Ht igual ou inferior a 25% ou Hb igual ou inferior a 8,3 g/dℓ e síndrome coronariana aguda

Plaquetas

Contagem de plaquetas igual ou inferior a 10.000/μℓ

Contagem de plaquetas igual ou inferior a 20.000/μℓ e sepse, falência de múltiplos órgãos ou risco elevado de hemorragia em paciente ambulatorial

Contagem de plaquetas igual ou inferior a 50.000/μℓ em paciente submetido a cirurgia ou hemorragia ativa

Função plaquetária comprometida e paciente sintomático ou cirurgia/procedimento invasivo iminente

Defeito hemostático intraoperatório

Plasma

Tempo de protrombina prolongado (p. ex., doença hepática) e paciente sintomático ou procedimento invasivo planejado

Deficiência de fator XI ou fator XIII

Microangiopatia trombótica

Deficiência do inibidor da C1 esterase (angioedema hereditário) e paciente sintomático

Defeito hemostático intraoperatório

Superdosagem de antagonista oral da vitamina K com evidências de sangramento

Crioprecipitado (contém fibrinogênio, fatores VIII e XIII, fator de von Willebrand e fibronectina)

Deficiência leve de fator VIII e paciente sintomático ou com cirurgia/procedimento invasivo (se não houver concentrado de fator VIII disponível)

Doença de von Willebrand e paciente sintomático ou com cirurgia/procedimento invasivo (se não houver concentrado de fator de von Willebrand disponível)

Hipofibrinogenemia e paciente sintomático ou com cirurgia/procedimento invasivo

Defeito hemostático intraoperatório

Deficiência de fator XIII

Processamento especial de hemoderivados (não é necessário rotineiramente)

Hemoderivados irradiados

Hemoderivado obtido de parente (doação direcionada para evitar doença enxerto *versus* hospedeiro [DEVH])

Quimioterapia intensiva com supressão da medula óssea

Candidato ou receptor de transplante de células-tronco (células estaminais)

Recém-nascido, prematuridade, transfusão intrauterina

Hemoderivados lavados

Deficiência congênita de IgA com anticorpos anti-IgA

Reações transfusionais graves e repetidas de hipersensibilidade apesar da medicação apropriada

Hemoderivados leucorreduzidos

Dois ou mais episódios de reação transfusional febril

Dependente crônico de transfusão

Candidato ou receptor de transplante

Risco elevado de citomegalovírus

Gestantes

Recém-nascido, prematuridade, transfusão intrauterina

Paciente se submetendo à esplenectomia

Paciente com imunodeficiência congênita

❑ Achados laboratoriais

Durante a avaliação de um paciente à procura de coagulopatia (geralmente uma coagulopatia adquirida), os exames laboratoriais mais solicitados são tempo de protrombina (TP/razão normalizada internacional [RNI]) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa). O tempo de protrombina é um exame muito sensível e será anormal antes de a coagulopatia provocar sangramento. De modo geral, aumento do sangramento não costuma ocorrer até o TP ser mais de 1,3 vez o limite superior da normalidade (que geralmente corresponde a uma RNI de aproximadamente 2). Para os pacientes sem sangramento que apresentam elevação da RNI em decorrência do uso de varfarina, a vitamina K pode ser prescrita para corrigir a coagulopatia (durante 6 a 24 h) sem transfusão de plasma. Também é importante mencionar que a transfusão de plasma é significativamente mais efetiva na redução da RNI dos pacientes quando a RNI está substancialmente elevada. À medida que a RNI dos pacientes se aproxima de 2 ou fica abaixo desse valor, um volume grande de plasma resultará em uma redução muito menor da RNI que o mesmo volume de plasma administrado aos mesmos pacientes com uma RNI maior. Outra consideração importante quando se transfunde plasma, especialmente antes de uma intervenção invasiva/cirúrgica, é que o plasma deve ser transfundido algumas horas antes da intervenção. A meia-vida *in vivo* de alguns fatores da coagulação que precisam de correção (como o fator VII) consiste em algumas horas e a correção da coagulopatia com transfusão de plasma mais de 8 h antes da intervenção invasiva/cirúrgica provavelmente será pouco proveitosa. Além disso, a utilização de plasma para reverter a ação da varfarina provavelmente será muito reduzida depois da recente aprovação do concentrado de complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X) nos EUA.

Transfusão de fator anti-hemofílico crioprecipitado

Uma unidade de fator anti-hemofílico crioprecipitado (também conhecido como crioprecipitado) é preparada a partir de uma unidade de plasma. Quando plasma congelado é colocado em um refrigerador e começa a degelar, ocorre precipitação de algumas proteínas. Esse precipitado contém uma proporção significativa do fator VIII, do fator de von Willebrand, do fibrinogênio, da fibronectina e do fator XIII existentes na unidade de plasma. Posteriormente, a unidade é centrifugada para separar o precipitado do plasma sobrenadante. A seguir, o crioprecipitado é congelado até que a transfusão seja necessária.

❑ Quando suspeitar?

O crioprecipitado já foi utilizado no tratamento de pacientes com hemofilia A, mas, como existem alternativas mais seguras, esta não é mais uma indicação de uso nos EUA. Atualmente, o uso primário do crioprecipitado é a reposição de fibrinogênio em pacientes com disfibrinogenemia ou hipofibrinogenemia (p. ex., pacientes com coagulação intravascular disseminada, pacientes que precisam de transfusão maciça).

❑ Achados laboratoriais

De modo geral, níveis de fibrinogênio entre 50 e 100 mg/dℓ por decilitro são suficientes para promover hemostasia. Todavia, níveis inferiores a 100 mg/dℓ podem causar anormalidades *in vitro* nos exames laboratoriais. O volume de uma unidade de crioprecipitado é de aproximadamente 15 ml e, para transfusões em adultos, costumam ser infundidos 10 ml de doadores diferentes. É possível, no entanto, calcular o número exato de unidades necessárias para atingir um nível específico de fibrinogênio se o nível de fibrinogênio do paciente for conhecido. O crioprecipitado é, ocasionalmente, prescrito para pacientes urêmicos e para pacientes com a doença de von Willebrand como reposição do fator de von Willebrand.

Transfusão de plaquetas

A transfusão de plaquetas é, de modo geral, realizada para corrigir uma anormalidade da contagem de plaquetas ou

da função plaquetária a fim de prevenir sangramento ou tratar sangramento ativo. A indicação mais comum de transfusão de plaquetas é a profilaxia em pacientes com trombocitopenia. Embora não existam diretrizes bem aceitas em relação à transfusão de plaquetas profiláticas, já se chegou a algum consenso e muitas instituições seguem condutas semelhantes.

❑ Achados laboratoriais

Para os pacientes com trombocitopenia grave, mas sem fatores de risco adicionais para sangramento, costuma ser aceito como limiar uma contagem de plaquetas de 10.000/μℓ. Para os pacientes submetidos a um procedimento invasivo no SNC, oftalmológico ou, possivelmente, pulmonar, uma meta frequente é a contagem de plaquetas de 100.000/μℓ. Embora a maioria dos especialistas concorde que essa contagem é mais elevada que o necessário para garantir homeostase, ainda é considerada uma meta razoável porque protege contra uma queda abrupta da contagem de plaquetas que pode resultar em sangramento para os órgãos e morbidade ou mortalidade significativa. Para outros procedimentos invasivos ou cirúrgicos, a maioria das autoridades no assunto concorda que contagens de plaquetas acima de 50.000/μℓ costumam ser adequadas.

❑ Considerações

Entre as causas de defeitos qualitativos da função plaquetária estão doenças congênitas (p. ex., trombastenia de Glanzmann, doença de Bernard-Soulier), medicamentos (p. ex., ácido acetilsalicílico, clopidogrel) e disfunção consequente à interação com material terapêutico (p. ex., *bypass* cardiopulmonar). Nesses pacientes, as contagens de plaquetas podem estar normais, mas em decorrência de função plaquetária anormal, a transfusão de uma unidade de plaquetas, obtidas por aférese (ou dose equivalente de plaquetas obtidas de sangue total) costuma ser uma medida apropriada. No caso de pacientes em uso de agentes antiplaquetários que apresentam sangramento agudo, sobretudo para o sistema nervoso central, duas unidades de plaquetas obtidas por aférese (ou equivalente) costumam ser transfundidas.

As unidades de plaquetas podem ser coletadas usando tecnologia de aférese ou podem ser produzidas a partir de separação de sangue total. No caso de pacientes adultos, 4 a 8 unidades de plaquetas derivadas de sangue total têm de ser coletadas para uma dose de transfusão ou pode ser transfundida uma unidade obtida por aférese de doador único. Os dois tipos de unidades de plaquetas costumam ser utilizados e cada um apresenta vantagens e desvantagens. Uma vantagem importante das unidades obtidas por aférese é que são obtidas de doador único e podem ser empregadas para transfundir pacientes que precisam de produtos HLA-selecionados.

❑ Quando suspeitar?

As pessoas imunizadas contra os antígenos leucocitários humanos (HLA) em decorrência de gravidez, transplante de órgãos ou exposição prévia a hemoderivados não respondem adequadamente à transfusão de plaquetas. As plaquetas apresentam antígenos HLA de classe 1 (A e B) em suas superfícies e, se o receptor tiver anticorpos contra os antígenos HLA do doador, não haverá aumento da contagem de plaquetas após a transfusão. A maneira mais efetiva de prevenir a imunização contra os antígenos HLA consiste em leucorredução dos hemoderivados. Se, entretanto, o paciente já estiver imunizado contra os antígenos HLA, existem algumas estratégias que podem ser empregadas para transfundir esses pacientes refratários, entre elas a prova cruzada de plaquetas, a compatibilidade HLA e a seleção de unidades de plaquetas de doadores sem os antígenos HLA cognatos contra os quais o paciente apresenta anticorpos. Antes de obter unidades de plaquetas HLA-selecionadas, uma abordagem razoável seria transfundir plaquetas frescas obtidas por aférese e AB0-idênticas porque há relatos de que a incompatibilidade AB0 e unidades de plaquetas "mais velhas" resultam em redução do aumento da contagem de plaquetas após a transfusão.

A prova cruzada de plaquetas consiste na mistura de uma amostra do plasma do paciente com amostras de unidades de plaquetas que poderiam ser transfundidas e verificação de quaisquer reações. Se houver reatividade, a prova cruzada é interpretada como positiva e a unidade de plaqueta não é transfundida para o paciente. Se for necessário, outras unidades de plaquetas podem ser submetidas à prova cruzada até ser encontrada uma sem reatividade com o plasma do paciente. Um benefício substancial da prova cruzada para HLA é que possibilita o achado de unidades de plaquetas compatíveis sem determinar o tipo HLA do paciente ou dos doadores. Todavia, a prova cruzada para HLA só pode ser realizada nas unidades de plaquetas que são AB0 compatíveis, e os dados

disponíveis que comparam a prova cruzada para HLA com a compatibilidade HLA mostram que a prova cruzada de plaquetas é provavelmente uma estratégia inferior.

A compatibilidade HLA é realizada por meio de tipagem HLA dos pacientes, assim como dos doadores. Após a obtenção dos resultados dessa tipagem, são escolhidos para transfusão unidades de plaquetas plenamente compatíveis ou muito semelhantes para os antígenos HLA da classe 1 (A e B). A compatibilidade HLA do receptor com o doador pode ser graduada de A (os quatro antígenos são compatíveis) a D (dois ou mais antígenos não são compatíveis). A compatibilidade HLA das plaquetas é efetiva em obter bons aumentos de contagem quando os doadores são muito compatíveis (compatibilidades de níveis A e B) com o paciente. Todavia, se o paciente apresentar imunização a muitos antígenos e a unidade de plaqueta não for muito compatível (compatibilidades de níveis C e D), é provável que o paciente não responda à transfusão de plaquetas. Além disso, pode ser difícil determinar a compatibilidade HLA em instituições de saúde menores que não dispõem de laboratórios sofisticados ou de grandes estoques de plaquetas.

Uma terceira estratégia que é tão bem-sucedida quanto a compatibilidade HLA e, provavelmente, superior à prova cruzada é a seleção de derivados de plaquetas que evitam os anticorpos anti-HLA existentes no paciente. Para empregar essa estratégia, o paciente precisa ser examinado à procura de anticorpos anti-HLA. Depois da determinação da especificidade dos anticorpos anti-HLA no paciente, são escolhidos produtos de plaquetas obtidos de doadores sem antígenos HLA cognatos. Essa estratégia pode ser muito efetiva para os pacientes que são refratários, mesmo se a instituição tiver uma reserva limitada de unidades de plaquetas. Todavia, se o paciente apresentar imunização contra muitos antígenos HLA, é necessário recrutar doadores com tipos compatíveis de HLA, ou plaquetas compatíveis obtidas por aférese precisam ser solicitadas a grandes bancos de sangue com mais recursos. Essa estratégia se acompanha do benefício adicional de determinar se o paciente é refratário em decorrência da existência de anticorpos anti-HLA ou por outros motivos. Além disso, é importante reavaliar o paciente em intervalos (poucas semanas) à procura de alterações nos anticorpos anti-HLA preexistentes.

Uma causa imunológica menos comum de refratariedade plaquetária consiste em anticorpos contra outros antígenos existentes nas plaquetas que não HLA. Os pacientes com esses anticorpos antiplaquetários específicos precisam de derivados de plaquetas de doadores que não apresente esses antígenos. O anticorpo mais frequentemente encontrado contra um antígeno plaquetário específico é anti-HPA-1^{a} (anti-Pl^{A1}).

Além dessas causas imunológicas, existem muitas causas não imunológicas para uma resposta inadequada à transfusão de plaquetas. Entre essas causas estão febre, sepse, coagulação intravascular disseminada, esplenomegalia, sangramento, assim como tratamento com determinados fármacos. A maioria dos motivos da refratariedade persiste até a condição clínica subjacente do paciente ser adequadamente tratada.

Transfusão de granulócitos

Nas últimas duas décadas, a transfusão de granulócitos foi drasticamente reduzida. Anteriormente, era comum a transfusão de granulócitos para pacientes neutropênicos submetidos à quimioterapia ou para pacientes com anormalidades congênitas dos neutrófilos (p. ex., doença granulomatosa crônica) que apresentavam infecções.

❑ Quando suspeitar?

Graças aos avanços na terapia antimicrobiana, atualmente a transfusão de granulócitos só é prescrita para pacientes temporariamente neutropênicos que apresentam infecção bacteriana ou fúngica que não responde à terapia antimicrobiana. Com base na literatura publicada, não é evidente se o acréscimo da transfusão de granulócitos ao tratamento é benéfico em comparação com a administração isolada de antimicrobianos. Os estudos publicados apresentam conclusões variáveis, entretanto, parece existir uma tendência em direção a efeitos benéficos nos estudos que infundiram doses maiores de granulócitos em cada transfusão. Se for tomada a decisão de transfundir granulócitos, geralmente uma unidade é transfundida por dia até o paciente apresentar uma contagem absoluta de neutrófilos superior a 500/$\mu\ell$.

Os granulócitos são coletados por meio de um dispositivo de aférese de doadores voluntários saudáveis, entretanto, a transfusão de granulócitos implica riscos significativos. Alguns dos riscos incluem transmissão de CMV, imunização HLA e graves reações pulmonares. Além disso, os granulócitos têm de ser transfundidos no

mesmo dia que são coletados e, portanto, antes da realização dos testes padrões para detecção de doenças infecciosas. Os doadores de plaquetas com resultados recentes negativos para doenças infecciosas são, com frequência, usados como doadores de granulócitos, embora ainda exista o risco de transmissão de doenças. Como na transfusão de outros tipos de componente do sangue, a razão risco:benefício tem de ser cuidadosamente avaliada antes da transfusão de granulócitos.



RISCOS E CONSEQUÊNCIAS ADVERSAS DA TRANSFUSÃO DE HEMODERIVADOS

A transfusão de hemoderivados pode salvar vidas, mas também implica risco significativo de consequências adversas para o recipiente (Tabela 14.4). Algumas das possíveis consequências adversas que são bem documentadas incluem transmissão de moléstias infecciosas, imunomodulação associada à transfusão e reações transfusionais.

❑ Considerações

A transfusão de hemoderivados já resultou na transmissão de bactérias, vírus, parasitas e príons. Para minimizar o risco de transmissão desses agentes infecciosos, os doadores preenchem um questionário. Posteriormente, o sangue de cada doador é examinado à procura algumas moléstias infecciosas transmissíveis. Se essa pesquisa for positiva, o sangue coletado é descartado e o indivíduo deixa de ser um doador. O questionário e os exames de sangue à procura de moléstias infecciosas reduziram significativamente o risco de transmissão nas três últimas décadas.

Outras repercussões adversas possíveis da transfusão de hemoderivados são as reações transfusionais. As mais frequentes são reações transfusionais alérgicas e reações transfusionais febris não hemolíticas, enquanto as reações transfusionais hemolíticas, o agravo pulmonar agudo relacionado com a transfusão (TRALI) e a sobrecarga circulatória associada à transfusão são as principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas com transfusão.

Reações transfusionais alérgicas

De modo geral, as reações transfusionais alérgicas são provocadas pela transfusão de proteínas plasmáticas não próprias. A maioria das reações alérgicas se limita a manifestações cutâneas, como urticária, eritema e prurido. Essas reações podem ser tratadas com anti-histamínicos e/ou com corticosteroides. Se as reações alérgicas se tornarem recorrentes, o paciente também pode ser pré-medicado com esses fármacos. Uma minoria de pacientes apresenta reações transfusionais alérgicas mais graves que envolvem as vias respiratórias (p. ex., edema de laringe). Em raras ocasiões, o paciente também pode apresentar uma reação anafilática, que se manifesta como instabilidade hemodinâmica além dos sinais/sintomas associados a uma reação alérgica grave. Para esses pacientes pode ser necessário prescrever beta-adrenérgicos e medidas de suporte agressivas.

Tabela 14.4 Efeitos adversos das transfusões de sangue.

Condições/infecções	Frequência ou risco por unidade transfundida
Imunomediadas	
Agudas	
Reações transfusionais hemolíticas agudas. Os achados laboratoriais refletem hemólise intravascular aguda, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada e insuficiência cardiovascular	1 em 76.000 reações hemolíticas agudas; 1 em 1,8 milhão de unidades incompatíveis transfundidas é fatal
Reação transfusional febril não hemolítica. É essencial descartar outras causas de febre. Pode ser acompanhada por calafrios/abalos musculares	0,1 a 1,0% (com hemoderivados leucorreduzidos)
Agravo pulmonar agudo relacionado com a transfusão (TRALI). Ocorre nas primeiras 6 h após a transfusão. Provocado pela ativação de neutrófilos na vasculatura pulmonar do paciente e resultando em infiltrados pulmonares difusos e bilaterais nas radiografias e angústia respiratória aguda. Pode ser acompanhado por febre,	Pode ocorrer em até 1:1.200 transfusões

abalos musculares e hipotensão	
Reação transfusional aguda	13%
Anafilaxia aguda (choque, hipotensão, angioedema, angústia respiratória); ocorre alguns segundos a alguns minutos após iniciada a transfusão	1:20.000 a 1:50.000
Crônicas	
Aloimunização aos antígenos eritrocitários	1%
Aloimunização aos antígenos HLA (pode resultar em refratariedade plaquetária)	10%
Reação transfusional hemolítica tardia. Resposta anamnésica de anticorpos, comumente decorrente de sensibilização prévia de eritrócitos contra anticorpos de grupos sanguíneos não AB0; resulta em reação transfusional tardia (2 a 10 dias) com hemólise extravascular. Achados clínicos e laboratoriais leves. Em raras ocasiões é grave, até mesmo fatal, especialmente em pacientes com anemia falciforme	1 em 6.000
Doença enxerto *versus* hospedeiro* (associada à transfusão)	Rara
Púrpura pós-transfusional: trombocitopenia 5 a 10 dias depois de transfusão de sangue contendo plaquetas	Rara
Não imunomediadas	
Agudas (imediatas)	
Sobrecarga de volume	< 1%
Hemólise não imune (calor, frio, osmótica, mecânica)	Incomum
Desequilíbrio eletrolítico (K+, Mg2+, Ca2+). Não é comum em transfusão de pequenos volumes, mas ocorre com frequência em caso de transfusão maciça se não forem tomadas precauções apropriadas. Pode estar relacionado com o citrato usado como anticoagulante	Desconhecida
Coagulopatia (p. ex., nas transfusões maciças)	Desconhecida
Crônicas (tardias)	
Hemossiderose transfusional (p. ex., múltiplas transfusões na anemia aplásica, síndrome mielodisplásica, anemia falciforme, talassemia *major*)	Desconhecida
Infecções	
Virais	
Hepatite A	1:1.000.000+
Hepatite B	1:50.000 a 1:170.000+
Hepatite C	1:1-2.000.000
HIV	< 1:2.000.000+
HTLV tipos I e II	1:19.000 a 1:80.000+
Citomegalovírus	3 a 12 em 100; incomum quando são usados componentes leucorreduzidos
Parvovírus B19	1:10.000+ (mais comum quando são empregados derivados de plasma)
Herpes-vírus humano 8	3,2% de soroprevalência
Vírus do Nilo Ocidental, outros arbovírus	23 casos confirmados nos EUA até 2002

Dengue	2 casos confirmados
Causadas por príons	
Doença de Creutzfeldt-Jacob clássica e variante e encefalopatia espongiforme	4 casos prováveis notificados no Reino Unido
Causadas por bactérias	
Contaminação bacteriana por unidade de concentrado de hemácias transfundida nos EUA	1:500.000
Contaminação bacteriana por unidade de plaquetas	1:5.000
Sífilis	Rara
Chlamydia pneumoniae	Provável, mas não há evidências definitivas
Febre maculosa das Montanhas Rochosas (*Rickettsia rickettsii*), *Rickettsia*	Desconhecida
Causadas por parasitas	
Plasmodium	1:4.000.000
Babesia	> 20 casos notificados
Trypanosoma cruzi (Doença de Chagas)	Desconhecida
Leishmania	< 1:20.000

*A doença enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão (DEVH-AT) ocorre quando linfócitos T imunocompetentes são transfundidos para um paciente que não consegue rejeitá-los e eles se implantam, proliferam e promovem um ataque imune contra os tecidos do hospedeiro. A doença enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão ocorre 4 a 30 dias após a transfusão de qualquer hemoderivado. Pode ocorrer em um hospedeiro não imunocompetente ou em um indivíduo imunocompetente que recebeu linfócitos histocompatíveis, especialmente de parentes, que conseguem reconhecer um haplótipo HLA diferente no receptor. Existem técnicas moleculares para diagnosticar a DEVH-AT. A taxa de mortalidade é de quase 90% na síndrome franca. A irradiação dos hemoderivados virtualmente elimina o risco dessa complicação.
+Estimativas publicadas pelo British Committee for Standards in Haematology.

❑ Quando suspeitar?

Embora a causa das reações transfusionais anafiláticas frequentemente não seja descoberta, classicamente são descritas em pacientes com deficiência de IgA que têm anticorpos anti-A logo após o início da transfusão de um hemoderivado. Se for necessária outra transfusão em pacientes com história de reação transfusional anafilática ou alérgica grave, os eritrócitos e as plaquetas devem ser lavados para reduzir o teor de plasma. O plasma também deve ser transfundido nesses pacientes se for uma medida para salvar vidas e deve ser de doadores com deficiência de IgA se o paciente tiver deficiência de IgA.

Reações transfusionais febris não hemolíticas

As reações transfusionais febris não hemolíticas (RTFNH) manifestam-se por elevação da temperatura corporal em 1°C ou mais, possivelmente com calafrios/abalos musculares associados. De modo geral, essas reações são autolimitadas e podem ser aliviadas por antipiréticos. Antes da reação ser confirmada como RTFNH, é imperativo descartar outras causas porque a febre é um componente de outros tipos de reações transfusionais (como as reações transfusionais hemolíticas).

Reações transfusionais hemolíticas

As reações transfusionais hemolíticas resultam da transfusão de hemoderivados incompatíveis. A causa mais comum de reações transfusionais hemolíticas consiste na transfusão de hemácias incompatíveis. Os aloanticorpos responsáveis pelas reações transfusionais hemolíticas podem ser direcionados contra antígenos AB0 ou antígenos de outros grupos sanguíneos. A transfusão incompatível pode ser causada por erro na identificação do paciente (durante a aquisição da amostra ou na transfusão do hemoderivado), por erro na realização da tipagem sanguínea na determinação do grupo AB0 (ou na prova cruzada) ou por erro na distribuição dos hemoderivados.

❑ Quando suspeitar?

As reações transfusionais hemolíticas (RTH) agudas são potencialmente fatais e manifestam-se classicamente como febre, dor no flanco, colúria/urina avermelhada, dor no local de infusão, náuseas/vômitos, diarreia, hipotensão e sensação de morte iminente. A intensidade da reação nesses está, com frequência, associada a dose de eritrócitos incompatíveis transfundidos. Assim, sempre que houver a suspeita de reação transfusional, a infusão deve ser interrompida de imediato e uma amostra pós-transfusão deve ser enviada para o banco de sangue para investigação diagnóstica. Se o paciente parece apresentar uma RTH grave, é crucial instituir medidas de suporte, possivelmente em uma UTI. Para prevenir a ocorrência de necrose tubular aguda, é essencial a manutenção do fluxo sanguíneo renal e do fluxo urinário por meio de administração de soluções e diuréticos por via IV. Além disso, imunoglobulina intravenosa é benéfica em alguns pacientes.

Em muitos casos, se a hemólise for consequente a anticorpo contra outro grupo sanguíneo que não AB0, o paciente apresentará uma reação transfusional hemolítica tardia que se caracteriza por queda do hematócrito, elevação dos níveis de bilirrubina e existência de um anticorpo previamente não detectado. Esses pacientes podem ser completamente assintomáticos ou apresentar icterícia, colúria e/ou sinais/sintomas de anemia. É importante mencionar que, além do manejo agudo, é crucial a investigação diagnóstica do paciente porque ele muito provavelmente precisará de transfusão subsequente. Se não for detectada incompatibilidade, o paciente pode apresentar outro episódio de RTH mais grave que o anterior.

Agravo pulmonar agudo relacionado com a transfusão

O agravo pulmonar agudo relacionado com a transfusão (TRALI) é uma das principais causas de morte relacionada com a transfusão de hemoderivados, sendo consequente a ativação dos neutrófilos do receptor na vasculatura pulmonar. Isso resulta em aumento da permeabilidade dos capilares pulmonares e extravasamento de soro para os espaços alveolares. Os neutrófilos do receptor são estimulados por anticorpos anti-HLA, por anticorpos antineutrófilos ou por ativadores lipídicos no hemoderivado transfundido.

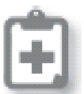
❑ Quando suspeitar?

O quadro clínico clássico de TRALI ocorre no paciente com angústia respiratória aguda durante ou nas seis horas seguintes à transfusão de um hemoderivado que contenha plasma. Os pacientes também podem apresentar febre, calafrios, hipotensão e infiltrados pulmonares bilaterais difusos nas radiografias de tórax. O tratamento do agravo pulmonar agudo relacionado com a transfusão (TRALI) consiste basicamente em medidas de suporte que incluem oxigenação e, possivelmente, suporte ventilatório. Embora corticosteroides sejam empregados em pacientes com TRALI, ainda não é claro se eles realmente são benéficos. Como o TRALI é causado por hemoderivados doados por um indivíduo específico, o paciente pode receber outros hemoderivados se isso se fizer necessário. Todavia, o doador envolvido na reação deve ser retirado do *pool* de doadores.

Sobrecarga circulatória associada à transfusão

❑ Quando suspeitar?

Na prática clínica, frequentemente é difícil diferenciar o agravo pulmonar agudo relacionado com a transfusão (TRALI) da sobrecarga circulatória associada à transfusão. Algumas manifestações diferenciadoras são: (1) hipertensão arterial na sobrecarga circulatória associada à transfusão (em comparação com hipotensão no agravo pulmonar agudo relacionado com a transfusão [TRALI]); (2) não ocorre febre na sobrecarga circulatória associada à transfusão; (3) os níveis do peptídio natriurético do tipo B estão significativamente elevados na sobrecarga circulatória associada à transfusão; e (4) resposta vigorosa à diurese induzida pode ocorrer na sobrecarga circulatória associada à transfusão. Uma história pregressa de disfunção cardíaca ou infusão excessiva/rápida de volume também sugere a sobrecarga circulatória associada à transfusão como etiologia da reação.



MANIPULAÇÃO DOS HEMODERIVADOS

A transfusão de componentes do sangue é significativamente mais segura e superior à transfusão de sangue total porque o paciente só recebe o componente necessário. Para uma minoria de pacientes pode ser necessária

manipulação adicional dos hemoderivados (ou seja, além da separação dos componentes do sangue total). Entre as possíveis manipulações estão leucorredução, irradiação e lavagem dos componentes do sangue.

De modo geral, a leucorredução é realizada durante a preparação do componente do sangue por meio de filtração. Alguns dos benefícios da leucorredução incluem a redução do risco de reações transfusionais febris, imunomodulação, transmissão de citomegalovírus (CMV) e imunização contra HLA. Anteriormente, a leucorredução só era realizada para um grupo selecionado de pacientes (p. ex., aqueles com processos malignos, aqueles cronicamente transfundidos). Todavia, tendo em vista os múltiplos benefícios da leucorredução e da maior disponibilidade de filtração pré-armazenamento, muitas instituições atualmente fornecem hemoderivados leucorreduzidos para todos os pacientes.

A irradiação de hemoderivados é realizada com o propósito de reduzir o risco de doença enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão (DEVH-AT) nos pacientes sensíveis a essa condição quase uniformemente fatal. A DEVH-AT é consequente à enxertia de linfócitos viáveis que são transfundidos com um componente celular do sangue e provocam uma resposta imune contra os tecidos do receptor. Essa condição é semelhante a DEVH convencional com uma exceção importante. Ao contrário dos pacientes com a DEVH convencional, os pacientes com DEVH-AT também apresentam destruição das células hematopoéticas na medula óssea do paciente. Isso resulta em pancitopenia irreversível e os pacientes geralmente morrem em decorrência de infecção ou sangramento.

❑ Considerações

A irradiação gama de componentes celulares do sangue previne a ocorrência de DEVH-AT. As indicações de transfusão de hemoderivados irradiados incluem (embora não se limitem a): (1) processos malignos hematológicos e algumas neoplasias sólidas; (2) transplante de células progenitoras hematológicas; (3) transfusões intrauterinas; (4) recém-nascidos prematuros/de baixo peso; (5) recém-nascidos com eritroblastose; (6) imunodeficiências congênitas; (7) tratamento com análogos de purinas e fármacos correlatos; (8) tratamento com alentuzumabe e fármacos correlatos; (9) transfusões de granulócitos; e (10) transfusão de um doador geneticamente semelhante (inclusive parentes, doadores HLA-selecionados, populações geneticamente homogêneas). A irradiação dos hemoderivados não é necessária no caso de pacientes infectados pelo HIV. É veementemente preconizada leitura adicional para uma discussão mais abrangente da DEVH-AT e irradiação de hemoderivados (ver Leitura Sugerida).

Ocasionalmente, a transfusão de eritrócitos e plaquetas lavados é necessária para aqueles pacientes que apresentam reações transfusionais alérgicas graves ou recorrentes. O alergênio desencadeador da reação é, habitualmente, uma proteína existente no plasma do doador. Plasma é encontrado no concentrado de hemácias, assim como em unidades de plaquetas obtidas por aférese e derivadas por sangue total, e a "lavagem" desses hemoderivados com solução salina em um dispositivo que retira quase todo o plasma durante o processo. Visto que a lavagem do componente sanguíneo resulta em perda de alguns eritrócitos e plaquetas do produto, esse processo só deve ser realizado para pacientes que realmente precisam dele.



PRÁTICA TRANSFUSIONAL PERINATAL

Doença hemolítica do feto e do recém-nascido

A doença hemolítica do feto e do recém-nascido é causada por aloanticorpos maternos contra antígenos eritrocitários fetais. É uma causa importante de morbidade e mortalidade fetais. Se não for tratada, a doença hemolítica do feto e do recém-nascido pode evoluir para anemia fetal, insuficiência cardíaca de alto débito e hidropisia fetal. O serviço de Medicina Transfusional é importante no diagnóstico e no tratamento da doença hemolítica do feto e do recém-nascido.

❑ Quando suspeitar?

Atualmente, nos EUA, a doença hemolítica do feto e do recém-nascido ocorre mais frequentemente em mulheres do grupo 0 que têm um feto de outro grupo sanguíneo (não 0). Embora comum, a doença hemolítica do feto e do recém-nascido nesses pacientes costuma ser branda. Contudo, se uma mãe Rh-negativa apresenta anticorpos anti-D e o feto é D-positivo, esse feto corre risco muito alto de doença hemolítica do feto e do recém-nascido. Graças à utilização da imunoglobulina anti-Rh, um anticorpo contra o antígeno D, a prevalência de doença hemolítica do feto

e do recém-nascido diminuiu substancialmente nos países desenvolvidos. Outros anticorpos comumente implicados na doença hemolítica do feto e do recém-nascido incluem anti-K, antic, anti-C e anti-Fy^a.

Para prevenir ou iniciar precocemente o tratamento da doença hemolítica do feto e do recém-nascido, deve-se solicitar para todas as gestantes tipagem sanguínea e determinação do fator Rh na primeira consulta do pré-natal e sua história patológica pregressa deve ser revisada à procura de transfusão prévia ou aloimunização decorrente de gravidez ou transfusão. Os aloanticorpos implicados na doença hemolítica do feto e do recém-nascido são, habitualmente, IgG que atravessam a placenta e provocam hemólise e anemia no feto.

Se a paciente apresentar anticorpos clinicamente significativos, deve ser realizada titulação de anticorpos e deve ser realizada uma vez ao mês. Se os títulos aumentarem para 16 ou mais (varia de acordo com a instituição) com antiglobulina humana, existe um risco significativo de doença hemolítica do feto e do recém-nascido e o risco para o feto pode ser avaliado mais detalhadamente pela determinação da existência do antígeno cognato nos eritrócitos do feto. O fenótipo do feto pode ser determinado pela verificação do fenótipo eritrocitário do pai e/oupor amniocentese/cordocentese. Se for necessário, a paciente deve ser encaminhada a um obstetra com experiência em gestações de alto risco que acompanhará a gravidez e avaliará o feto em busca de anemia (ultrassonografia com Doppler colorido do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média). Se o feto apresentar anemia significativa, pode ser aventada a transfusão intrauterina do feto. Após o parto de um feto que corre risco de doença hemolítica do feto e do recém-nascido, o sangue do cordão umbilical deve ser examinado. Se o teste de antiglobulina direta do recém-nascido for positivo e houver hemólise significativa que resulta em anemia e/ou hiperbilirrubinemia, é crucial pensar em exsanguineotransfusão do recém-nascido. De modo geral, dá-se preferência para a transfusão do recém-nascido (assim como para a transfusão intrauterina, se esta for necessária) a eritrócitos irradiados, Rh-negativos do grupo 0 e que sejam compatíveis (prova cruzada) com a mãe.

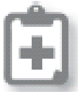
❑ Considerações

Os aloanticorpos maternos contra os eritrócitos que provocam a doença hemolítica do feto e do recém-nascido podem ser produzidos por causa de exposição prévia a sangue (p. ex., transfusão, gravidez). Quando a aloimunização é consequente à gravidez, costuma ocorrer por ocasião do parto ou no final da gravidez. Assim sendo, é improvável que a doença hemolítica do feto e do recém-nascido ocorra durante a primeira gravidez se a paciente nunca recebeu transfusão de hemoderivados.

Profilaxia RH

Antes do advento da imunoglobulina anti-Rh, anti-D era a causa mais frequente de doença hemolítica do feto e do recém-nascido porque o antígeno D é muito imunogênico. Se for empregada de modo apropriado, a imunoglobulina anti-Rh consegue prevenir quase todos os casos de aloimunização ao antígeno D em gestantes Rh-negativas. Todavia, se a paciente já foi imunizada contra o antígeno D e já produziu aloanticorpos anti-D, a imunoglobulina anti-Rh não exerce efeitos benéficos e não é indicada. De modo geral, um único frasco-ampola de 300 μg de imunoglobulina anti-Rh (que serão ativos em 30 mℓ de sangue total fetal ou 15 mℓ de eritrócitos fetais) é administrado profilaticamente na 28ª semana de gestação se a paciente for Rh-negativa. Uma dose subsequente é administrada pouco tempo depois, mas obrigatoriamente nas primeiras 72 h após o parto. A dose de imunoglobulina anti-Rh a ser administrada depois do parto é determinada pela pesquisa de eritrócitos fetais no sangue materno. Com frequência, o exame de rastreamento inicial de hemorragia materno-fetal é o teste da roseta, que consiste na adição de anticorpo anti-D ao sangue materno, seguida por eritrócitos D-positivos indicadores. Isso resulta em "rosetas" ou aglutinação de eritrócitos em torno dos eritrócitos fetais D-positivos. O teste da roseta é positivo se o volume de sangue fetal na circulação materna for superior a 30 mℓ. Se o teste da roseta for negativo, uma ampola de imunoglobulina anti-Rh é administrada para "cobrir" o pequeno volume de sangue fetal que possa existir na circulação materna. Se o teste da roseta for positivo, o volume de eritrócitos fetais na circulação materna pode ser quantificado por meio de citometria de fluxo ou pelo teste de Kleihauer-Betke (eluição ácida). O teste de Kleihauer-Betke consiste no tratamento dos eritrócitos maternos (esfregaço sanguíneo em uma lâmina de laboratório) com ácido, seguido por contracoloração. A hemoglobina fetal é resistente ao tratamento com ácido de modo que os eritrócitos maternos aparecem como "fantasmas" enquanto os eritrócitos fetais são róseos. De modo geral, 2.000 eritrócitos são contados e a porcentagem de eritrócitos fetais é determinada e multiplicada pelo volume

de sangue materno com o propósito de estimar o volume de sangue fetal na circulação materna. O volume de sangue materno pode ser calculado a partir da altura e do peso corporal da mãe ou faz-se uma estimativa de 5.000 mℓ como sendo o volume sanguíneo após o parto. A citometria de fluxo também pode ser empregada para determinar o sangramento feto-materno. A dose de imunoglobulina anti-Rh a ser administrada à mãe é determinada a partir do volume fetal em circulação que precisa ser "coberto" pela imunoglobulina anti-Rh. O volume de sangramento feto-materno é, então, dividido por 30 mℓ (que cada frasco-ampola de 300 μg de imunoglobulina anti-Rh "cobrirá") para determinar o número de frascos necessários. O resultado do cálculo é arredondado e um frasco-ampola adicional é acrescentado para o caso de um possível erro no cálculo/estimativa. Outras doses de imunoglobulina anti-Rh também podem ser necessárias para mulheres Rh-negativas se já ocorreram quaisquer eventos que tenham introduzido sangue fetal na circulação materna, como traumatismo, versão, abortamento ou amniocentese (recomendo com veemência que o leitor procure as referências arroladas na seção Leitura Sugerida para obter mais dados).



CONCLUSÃO

Nos últimos 100 anos houve significativos avanços no campo da Medicina Transfusional. Todos os principais grupos sanguíneos foram identificados e foram elaboradas novas provas sorológicas. Atualmente, quase todos os hospitais têm bancos de sangue para fornecer hemoderivados para os pacientes. Embora a transfusão possa salvar vidas, existem riscos significativos associados à transfusão de hemoderivados. Portanto, os hemoderivados só devem ser transfundidos se houver indicação adequada.

Leitura sugerida

Roback J, Grossman B, Harris T *et al*., eds. *Technical Manual*, 17th ed. Bethesda, MD: AABB Press; 2011.

Simon T, Snyder E, Solheim B *et al*., eds. *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*, 4th ed. Bethesda, MD: Blackwell Publishing; 2009.

CAPÍTULO 15

Toxicologia e Monitoramento de Fármacos Terapêuticos

Amanda J. Jenkins

Toxicologia é o estudo dos efeitos adversos de substâncias químicas em organismos vivos. A toxicologia clínica é uma subespecialidade que dá ênfase ao manejo do paciente envenenado ou intoxicado. A aplicação é focada em seres humanos, embora seja igualmente empregada na medicina veterinária. Os princípios de toxicologia clínica são aplicados em duas áreas principais – toxicologia na emergência e monitoramento de substâncias terapêuticas. Campos de ação emergentes incluem a drogadição e o manejo da dor.



TOXICOLOGIA NA EMERGÊNCIA

❑ Objetivo

A maioria dos pacientes intoxicados chega ao sistema de saúde por meio das unidades de emergência. Com frequência, o tratamento fundamenta-se no relato de exposição e nos sinais e sintomas de intoxicação encontrados durante o exame físico. Exames laboratoriais são solicitados para confirmar o diagnóstico do médico ou para identificar uma toxina quando não existe diagnóstico diferencial.

O conhecimento das síndromes toxicológicas é importante como ponto de partida para a investigação dos pacientes (Tabela 15.1). Essas síndromes são constituídas por um conjunto de sinais e sintomas tipicamente provocados por toxinas específicas.

❑ Aplicação

Os exames oferecidos pelos laboratórios de toxicologia clínica são de rastreamento e confirmação.

❑ Métodos de rastreamento e limitações

De modo geral, os exames de rastreamento são realizados em amostras de urina. Esses exames demandam pouca ou nenhuma preparação das amostras e, com frequência, são imunoensaios. Tais exames têm sensibilidade elevada, contudo, apresentam limitações por causa da especificidade moderada. Muitos exames comercializados contêm reatividade cruzada com múltiplas substâncias em uma mesma classe farmacológica por causa da escolha da

substância-alvo. Além disso, são sensíveis a adulterantes. Os profissionais de saúde precisam conhecer os exames comerciais usados pelo laboratório, visto que as reatividades cruzadas diferem entre os fabricantes e até mesmo com o mesmo fabricante com o passar do tempo.

Tabela 15.1 Sinais e sintomas de síndromes toxicológicas comuns.

Síndrome toxicológica	Agentes causais	Sinais e sintomas
Opioide	Opioides, clonidina, fenotiazinas	Hipotermia, bradipneia, letargia, miose, alteração do estado mental
Simpaticomimética	Anfetaminas simpaticomiméticas, cocaína, cafeína, salicilatos	Hipertermia, taquicardia, agitação psicomotora, hipertensão arterial, tremores, inquietação, insônia
Sedativo-hipnótica	Barbitúricos, benzodiazepínicos, etanol	Hipotermia, letargia, confusão, sedação, ataxia
Anticolinérgica	Antipsicóticos, atropina, anti-histamínicos (p. ex., difenidramina)	Hipertermia, midríase, taquicardia, pele ressecada e enrubescida, diminuição da peristalse intestinal
Colinérgica	Organofosforados, fisostigmina	Bradicardia/taquicardia, salivação, lacrimejamento, aumento da micção, diarreia, êmese

Tipicamente, esses exames são realizados em analisadores químicos automáticos. Embora haja classes individuais de substâncias, muitos laboratórios hospitalares oferecem esses exames na forma de painel para realização imediata.

Os imunoensaios podem ser baseados em:

- Radioimunoensaio (RIA)
- Imunoensaio enzimático de multiplicação (EMIT)
- Ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA)
- Imunoensaio de polarização fluorescente (FPIA)
- Interação cinética de partículas (KIMS)
- Imunoensaio por doação de enzima clonada (CEDIA).

Os imunoensaios são, tipicamente, exames qualitativos, embora resultados semiquantitativos sejam possíveis com alguns *kits*. Para a análise qualitativa, o aparelho é calibrado em uma concentração, a denominada concentração de corte. Por exemplo, quando é utilizada a técnica de imunoensaio enzimático de multiplicação (EMIT), todas as amostras com valores de absorvância equivalentes ou superiores a esse ponto de corte serão descritas como positivas. Os fabricantes fornecem esse calibrador e o laboratório não consegue modificar este parâmetro a menos que alterem o *kit* fornecido (p. ex., diluição para obter pontos de cortes alternados/definidos pelo usuário).

Historicamente, as concentrações de corte (*cutoff*) desses *kits* têm sido deliberadas levando em conta os pontos de corte determinadas pela Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) do Department of Health and Human Services (DHHS) para análise de substâncias, as denominadas substâncias/classes NIDA 5 (National Institute on Drug Abuse; fenciclidina, opiáceos, canabinoides [maconha], metabólito de cocaína, anfetaminas). Essas concentrações de corte não são, de modo geral, apropriadas para uso clínico porque os valores de corte de algumas substâncias/classes são muito altos (ver Tabela 15.2). Isso reduz a probabilidade de resultados falso-positivos. A detecção de abuso de substâncias/classes, em vez do uso legítimo, é direcionada (ver Toxicologia forense).

Os profissionais de saúde também precisam conhecer as reatividades cruzadas relativas dos exames solicitados. Por exemplo, os imunoensaios para opiáceos são direcionados para morfina e, tipicamente, os resultados não são positivos em amostras contendo opioides sintéticos e semissintéticos, como oxicodona, fentanila, propoxifeno e tramadol.

Tabela 15.2 Concentrações de corte em amostras de urina do DHHS.		
Fármaco/droga (classe)	**Rastreamento por imunoensaio**	**Confirmação, ng/mℓ**
6-acetilmorfina	10	10 6-acetilmorfina
Anfetaminas	500	250 anfetamina; 250 metanfetamina
Canabinoides	50	15 THC-COOH
Cocaína, metabólito	150	100 benzoilecgonina
MDMA	500	250 MDMA; 250 MDA; 250 MDEA
Opiáceos	2.000	2.000 morfina; 2.000 codeína; 10 6-AM
Fenciclidina	25	25 fenciclidina

A Tabela 15.3 arrola o intervalo de tempo para detecção (tempo ou janela de detecção) de várias substâncias em amostras de urina. As variáveis que têm de ser levadas em consideração incluem dose, frequência e via de administração, formulação e fatores relacionados com o paciente (p. ex., doença, uso de outras substâncias, polimorfismos genéticos).

❑ Métodos confirmatórios e limitações

Tipicamente, os exames de confirmação são realizados após um resultado positivo em um exame de rastreamento. Os exames confirmatórios são solicitados se for necessário identificar uma substância específica, obter um resultado quantitativo ou fazer uma determinação para fins legais. Por exemplo, um imunoensaio positivo para opiáceo não estabelece a identidade do opiáceo. Um exame mais específico é necessário. Esse exame é tipicamente baseado em cromatografia e não é realizado de imediato. A cromatografia é um processo de separação fundamentado na distribuição diferencial de constituintes da amostra entre uma fase móvel e uma fase estacionária. A cromatografia, portanto, é uma técnica de separação e não de identificação. A espectrometria de massa é um processo de identificação porque fornece dados de massa e carga elétrica singulares a cada substância. A identificação não é necessária no monitoramento de fármacos terapêuticos. São necessários pré-tratamento da amostra, extração e complexa análise instrumental. Métodos comumente utilizados em exames confirmatórios são os seguintes:

Tabela 15.3 Tempo de detecção estimado de algumas drogas de abuso em amostras de urina.	
Substância	**Tempo (janela) de detecção**
Heroína (na forma de morfina)	1 a 2 dias
Cocaína (na forma de metabólitos)	3 dias
Morfina	1 a 2 dias
Anfetamina, 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA)	1 a 2 dias
Metadona	3 a 7 dias
Agentes voláteis	< 1 dia
Oxicodona	1 a 2 dias
Gama-hidroxibutirato (GHB)	12 a 24 h
Fenciclidina	1 a 2 semanas
THCA (ácido carboxílico 11-nor-delta-9-tetra-hidrocanabinol-9)	2 a 7 dias
Barbitúricos	
Todos, exceto fenobarbital	2 dias

Fenobarbital	1 a 2 semanas
Benzodiazepínicos	
Todos, exceto flunitrazepam	5 a 7 dias
Flunitrazepam (na forma de metabólitos)	< 3 dias

Cromatografia gasosa

Cromatografia líquida de alta performance

Cromatografia gasosa/espectrometria de massa

Cromatografia líquida/espectrometria de massa.

❑ Interpretação de resultados quantitativos em amostras de urina

As concentrações das substâncias nas amostras de urina não refletem a dose administrada nem um esquema posológico específico. Os resultados semiquantitativos dos imunoensaios podem revelar contribuições de mais de um fármaco/droga. Por exemplo, um imunoensaio de rastreamento positivo presuntivo para opiáceos pode ser decorrente da presença de morfina, heroína, 6-acetilmorfina e codeína na amostra. O exame confirmatório deve propiciar a identificação de cada substância existente e, além disso, fornecer resultados quantitativos para cada substância específica. Nesses casos, o laboratório de análises pode descrever níveis totais do fármaco/droga ou os níveis do fármaco/droga livre, ou seja, o fármaco/droga que está conjugado ou não.

A concentração de fármaco/droga existente em uma amostra aleatória de urina é o resultado do sistema de administração, da administração aguda ou crônica, do horário de coleta da amostra, da hidratação do indivíduo, da função renal e hepática, do pH da urina, da existência de outras substâncias (resultando em interação medicamentosa), da farmacocinética individuale de polimorfismos farmacogenéticos. As razões substância/creatinina na urina podem ser calculadas de modo a minimizar os efeitos na concentração do fármaco/droga consequentes à alteração do consumo de líquido do paciente. O monitoramento seriado ajuda a diferenciar a abstinência do uso renovado do fármaco/droga.

❑ Validade da amostra e dados relativos à pesquisa de substância

A validade da amostra é um aspecto importante, embora frequentemente negligenciado nos exames laboratoriais. A validade refere-se à identificação correta da amostra (ou seja, a amostra de urina é realmente urina humana). Os coletores de amostras em consultórios, ambulatórios e outros locais têm a responsabilidade de garantir que amostras adequadas sejam coletadas dos pacientes. A validade de uma amostra é questionada se a amostra for substituída ou adulterada.

- Uma amostra *substituída* é aquela fornecida no lugar da amostra do indivíduo que está sendo avaliado. Pode ser uma amostra de urina sem fármaco/droga (de outra pessoa) ou outro líquido, como água.
- Uma amostra *adulterada* é aquela na qual foram acrescidas substâncias para destruir o fármaco/droga existente ou interferir nas análises utilizadas para detectar fármacos/drogas. Aditivos comumente usados são vinagre, alvejante, sabão líquido, suco de limão e material de limpeza doméstico. Nos últimos anos, passaram a ser comercializados produtos para corromper os exames à procura de fármacos/drogas. Constatou-se que esses produtos contêm substâncias, como glutaraldeído, cloreto de sódio, cromato, nitrito, surfactante e peróxido/peroxidase.

Além disso, as amostras podem ser *diluídas* pelo acréscimo de líquidos à urina por ocasião da coleta de modo a diminuir a concentração do fármaco/droga até um valor inferior à concentração de corte usada no teste. A diluição *in vivo* envolve a ingestão de diuréticos e outras substâncias para remover o fármaco/droga do corpo ou diluir a urina. Um exemplo disso é a ingestão exagerada de água antes de um exame para pesquisa de fármaco/droga.

Como minimizar problemas relativos à validade da amostra no local da coleta

Em muitas instituições em que amostras de urina são coletadas para pesquisa de substâncias usadas para propósitos não medicinais, por exemplo, no exame pré-admissional, isso é feito com controles, assim como existem alguns procedimentos físicos para minimizar a probabilidade de substituição ou adulteração das amostras. Esses

procedimentos incluem coleta com testemunha, falta de acesso à água no banheiro e água colorida no vaso sanitário. Além disso, as pessoas que farão o exame não podem usar roupas frouxas, nas quais poderia ser escondida uma amostra de urina. Antes de a amostra ser selada no tubo de coleta com identificação à prova de adulteração, o coletor anota a temperatura da amostra (a faixa normal para ser considerada válida para o teste é 32,2° a 37,7°C) e a coloração da urina.

Características da urina

Exames físicos, químicos ou de DNA podem ser utilizados para garantir a validade de uma amostra. Tais exames são, na maioria dos casos, solicitados com a pesquisa de substâncias na urina, sobretudo no caso de drogas de abuso, como canabinoides (maconha), heroína e cocaína.

A determinação do pH, da densidade específica e da concentração de creatinina é realizada para avaliar se a amostra é compatível com urina humana. As U.S. Department of Health and Human Services Mandatory Guidelines especificam variações aceitáveis para esses exames (segundo as regras federais dos EUA) e os laboratórios de análises clínicas e outras instituições norte-americanas tenderam a adotar esses valores, algumas vezes com discretas modificações.

A creatinina forma-se como resultado do metabolismo da creatina na musculatura esquelética, e a quantidade produzida é relativamente constante em um indivíduo. Esse parâmetro é empregado clinicamente para avaliar a função renal. Um valor maior ou igual a 20 mg/dℓ na urina humana é considerado normal. Amostras diluídas e substituídas (com água) apresentam concentrações de creatinina inferiores a 20 mg/dℓ.

A densidade específica de líquidos é a razão entre a densidade de uma substância (urina) e a densidade da água na mesma temperatura. Assim sendo, trata-se de uma medida da concentração de sólidos dissolvidos na urina. A densidade específica da urina humana normal varia entre 1,003 e 1,030. Valores elevados podem ser causados por doença (nefropatia, glicosúria, hepatopatia, desidratação, insuficiência suprarrenal e proteinúria), enquanto valores baixos são provocados por diabetes insípido. A diluição e a adulteração (p. ex., com solventes orgânicos como metanol e etanol) resultam em um valor < 1,000.

O pH da urina humana normal varia tipicamente entre 5,0 e 8,0. A faixa de referência é 4,5 a 9,0. Esse parâmetro pode ser influenciado por dieta, medicamentos e doenças. Urina ácida tem como possíveis causas acidose (respiratória e metabólica), uremia, diarreia grave, fome e dietas com grande teor de frutas contendo ácido. Em contrapartida, a urina alcalina pode ser atribuída a alcalose, infecções urinárias, dietas ricas em vegetais e bicarbonato de sódio. Os indivíduos com urina ácida ou alcalina em decorrência da dieta ou de doença ficam nesta faixa de modo consistente, em vez de apresentar uma amostra de urina aleatória com pH alto ou baixo por causa de adulteração ou substituição. Se suco de limão ou vinagre for adicionado à amostra de urina, o pH cai. Um pH urinário elevado resulta do acréscimo de sabão ou alvejante à amostra.

Metodologia

Os exames devem ser realizados o mais cedo possível após a coleta da amostra de urina. A creatinina pode ser determinada por fita reagente ou analisador automático baseado em uma reação química que produz um resultado colorido. A densidade específica pode ser medida por refratometria, ou seja, o índice de refração da urina é determinado. Uma opção é o método da fita reagente, que consiste na força iônica. Um processo disponível para analisadores químicos automáticos utiliza a concentração do íon cloreto na urina e espectrofotometria. O pH é definido com um pHmetro ou manualmente por colorimetria ou mediante um analisador químico automático.

Os laboratórios também realizam pesquisa de adulterantes comuns. Existem exames específicos para nitrito e glutaraldeído, tipicamente utilizando ensaios colorimétricos, ou exames genéricos para oxidantes. Estes exames genéricos detectam compostos que exercem suas ações por meio de oxidação e incluem cromato e peroxidase. O método, quando realizado em um analisador químico automático, avalia a reação entre um substrato e o oxidante na amostra e resulta em coloração cujo comprimento de onda específico pode ser medido.

Requisitos com relação à amostra

Uma amostra aleatória de urina deve ser refrigerada após a coleta e enviada para o laboratório de análises o mais breve possível. Amostras de urina suspeitas de contaminação bacteriana produzem resultados de pH inválidos. Azida de sódio não deve ser usada como conservante porque interfere no Oxidant-Detect® (usado para revelar

adulteração da urina por compostos oxidantes). A Tabela 15.4 apresenta as faixas de referência.

Tabela 15.4 Variações de referência para amostras de urina.

Componente	Variação
pH	4,5 a 9,0
Creatinina	≥ 20 mg/dℓ
Densidade específica	1,003 a 1,030
Oxidantes	< 200 mcg/mℓ



MONITORAMENTO DE FÁRMACOS TERAPÊUTICOS

❑ Objetivo

O monitoramento de fármacos terapêuticos consiste na determinação de seus níveis sanguíneos, com o objetivo de alcançar o efeito clínico máximo de cada avaliação. Tal procedimento é realizado quando os medicamentos apresentam baixo índice terapêutico.

Indicações

- Sinais de intoxicação.
- O efeito terapêutico não foi alcançado.
- Suspeita de não adesão ao tratamento.
- O fármaco apresenta variação terapêutica estreita.
- Para prescrever ou confirmar esquema posológico ótimo.
- Para confirmar a causa de toxicidade nos órgãos (p. ex., anormalidades nas provas de função hepática ou renal).
- Outras doenças ou condições concomitantes que influenciam a utilização do fármaco.
- Suspeita de que interações medicamentosas modificaram a concentração terapêutica desejada ou previamente alcançada.
- O fármaco exibe variações significativas de utilização ou metabolismo de um indivíduo para outro.
- É necessário fazer verificação médico-legal do tratamento, da causa da morte ou do agravo (p. ex., suicídio, homicídio e investigação de acidente) ou detecção do uso de substâncias proibidas (p. ex., esteroides em atletas e narcóticos).
- Diagnóstico diferencial de coma.

❑ Aplicações

- O profissional de saúde precisa estar ciente das várias influências exercidas sobre a farmacocinética – fatores como meia-vida, intervalo de tempo até a concentração máxima e o equilíbrio dinâmico, ligação às proteínas plasmáticas e excreção.
- A via de administração e o momento da coleta das amostras após a última dose do fármaco precisam ser conhecidos para que a interpretação dos resultados seja apropriada. No caso de alguns fármacos (p. ex., quinidina), diferentes métodos de análise produzem valores distintos e o profissional de saúde precisa conhecer a faixa de referência do método usado.
- Habitualmente, as concentrações máximas são úteis como dado isolado quando se pesquisa toxicidade e as concentrações mínimas; também como dado isolado, ajudam a demonstrar a concentração terapêutica satisfatória. As concentrações mínimas costumam ser determinadas no caso de fármacos como lítio, teofilina, fenitoína, carbamazepina, quinidina, antidepressivos tricíclicos, ácido valproico e digoxina. As amostras para determinação das concentrações mínimas podem, em geral, ser coletadas quando a dose

seguinte é aplicada (*isso não se aplica à digoxina*). A determinação tanto das concentrações mínimas quanto das concentrações máximas é usada para evitar toxicidade e garantir eficácia bactericida (p. ex., gentamicina, tobramicina e vancomicina).

- No caso de administração por via intravenosa e intramuscular, geralmente as amostras são coletadas 30 a 60 min após a administração de modo a determinar as concentrações máximas (esta é apenas uma orientação geral; o laboratório de análises que realiza os exames deve fornecer suas próprias orientações).
- As amostras de sangue têm de ser coletadas no horário especificado pelo laboratório de análises (p. ex., 1 h antes do horário de administração da dose seguinte). Essa concentração mínima deve, idealmente, ser maior que a concentração sérica efetiva mínima.
- Se o fármaco for administrado por infusão intravenosa, a amostra precisa ser coletada no braço oposto.
- O medicamento deve ser administrado em uma taxa constante durante pelo menos 4 a 5 meias-vidas antes da coleta de amostras de sangue.
- Resultados inesperados nos exames podem ser consequentes à interferência de agentes usados na medicina alternativa ou complementar (p. ex., níveis elevados de digoxina podem ser decorrentes da interferência de *Salvia miltiorrhiza*, veneno de sapo [conhecido como *chan su* na China] ou ginseng [*Panax*]).

Critérios

- A metodologia disponível tem de ser específica e confiável.
- A concentração sanguínea precisa estar correlacionada com os efeitos terapêuticos e tóxicos.
- A janela terapêutica é estreita e existe o risco de efeitos tóxicos nas doses terapêuticas.
- A correlação entre a concentração sanguínea e a dose não é satisfatória.
- O efeito clínico do medicamento/droga não é facilmente determinado.

❑ Fármacos para os quais o monitoramento pode ser usado

- Agentes anticonvulsivantes (p. ex., fenobarbital e fenitoína).
- Teofilina.
- Antimicrobianos (aminoglicosídios [gentamicina, tobramicina, amicacina], cloranfenicol, vancomicina, flucitosina [5-fluorocitosina]).
- Agentes antipsicóticos.
- Agentes ansiolíticos.
- Antidepressivos cíclicos.
- Lítio.
- Glicosídios cardíacos, antiarrítmicos, antianginosos, anti-hipertensivos.
- Agentes antineoplásicos.
- Agentes imunossupressores.
- Anti-inflamatórios (p. ex., AINEs e esteroides).
- Drogas de abuso: tratamento da drogadição, manejo da dor.
- Substâncias para aumentar o desempenho em atividades desportivas (p. ex., esteroides anabólicos androgênicos e eritropoetina).

❑ Farmacocinética

A farmacocinética baseia-se no estudo da evolução temporal de medicamentos/drogas no corpo e visa correlacionar a concentração de fármaco/droga em uma amostra com a quantidade administrada (dose). A farmacocinética investiga:

- Absorção
- Distribuição
- Metabolismo
- Excreção ou eliminação.

Alterações desses parâmetros modificam as concentrações dos fármacos.

Absorção

Absorção descreve o processo pelo qual medicamentos/drogas ou xenobióticos penetram na corrente sanguínea. No caso de administração intravenosa/intra-arterial, não há absorção. Outras vias comuns de administração são a oral, a intramuscular, a subcutânea, a inalatória, a retal, a intratecal, a mucosa oral, a dérmica e a intranasal. Os seguintes fatores influenciam a biodisponibilidade (quantidade absorvida em comparação com a quantidade administrada):

- Área de superfície
- Solubilidade
- Irrigação sanguínea
- Concentração
- pH
- Tamanho e formato moleculares
- Grau de ionização.

Distribuição

Consiste na transferência do fármaco do local de administração para o restante do corpo. De modo geral, o movimento vai da corrente sanguínea para os tecidos. Assim sendo, depende da irrigação sanguínea dos tecidos. Um medicamento/droga distribui-se rapidamente para tecidos bastante perfundidos, como o cérebro, o coração, o fígado e os rins, enquanto uma distribuição mais lenta segue para os músculos, a gordura e os ossos. Os fatores que influenciam a absorção dos medicamentos/drogas também são relevantes para a distribuição. Outro fator a ser levado em consideração é a ligação às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

As substâncias são quimicamente modificadas para facilitar sua eliminação do corpo, processo este realizado principalmente no fígado pelas enzimas. Outros locais de atividade enzimática incluem o sistema digestório, o sangue, os rins e os pulmões. O termo metabolismo de fase I descreve a transformação de grupos funcionais nos medicamentos/drogas. A fase II compreende reações de conjugação e acréscimo de substâncias endógenas com o propósito de tornar os compostos mais hidrossolúveis. A reação de conjugação mais comum envolve o acréscimo de uridina difosfato-ácido glicurônico a grupamentos hidroxila ou amino para a formação de glicuronídios. Opiáceos e benzodiazepínicos são extremamente glicuronidados antes de sua eliminação.

Excreção

A eliminação de um medicamento/droga do corpo ocorre, tipicamente, pela urina (excreção renal), pelas fezes (excreção hepática) e pela respiração (excreção pulmonar). Medicamentos/drogas também são eliminados pelo suor, pelo leite materno e pelo sebo. A eliminação (depuração) pelo fígado depende do fluxo sanguíneo para o fígado, que está aumentado quando da ingestão de alimentos e do uso de fenobarbital. O fluxo sanguíneo para o fígado diminui durante a prática de exercícios físicos, na desidratação, na doença (cirrose, insuficiência cardíaca congestiva) e durante o uso de anestésicos. A eliminação de medicamentos/drogas também depende da capacidade de o fígado extraí-los da corrente sanguínea. Isso inclui sistemas de difusão e de transporte. A excreção renal depende de filtração, secreção e reabsorção. Mais uma vez é preciso levar em consideração os processos que influenciam a transferência pelas membranas biológicas.

❑ Conclusões

De modo geral, elevações das concentrações séricas/plasmáticas dos fármacos são observadas nas seguintes circunstâncias:

1. Superdose (*overdose*).
2. Consumo simultâneo de medicamentos/drogas que compitam por enzimas metabolizadoras.
3. Falência/insuficiência hepática e renal.
4. Aumentos relacionados com a idade e consequentes à perda da atividade enzimática e à diminuição da absorção, do fluxo sanguíneo e da motilidade intestinal.

5. Polimorfismos genéticos – metabolizadores lentos.
6. Movimento dos medicamentos/drogas a partir de depósitos teciduais.

De modo geral, reduções das concentrações séricas/plasmáticas dos fármacos são observadas nas seguintes circunstâncias:

1. Diminuição da biodisponibilidade oral.
2. Aumento do metabolismo em decorrência de consumo simultâneo de substâncias que induzam enzimas metabolizadoras, como fenobarbital e fenitoína.
3. Aumento da depuração renal.
4. Aumentos das proteínas plasmáticas (resulta em diminuição das concentrações séricas de medicamentos/drogas encontradas porque a maioria dos exames determina as concentrações de medicamentos/drogas livres ou não ligados às proteínas plasmáticas).

❑ Outras matrizes

Fármacos/drogas podem ser detectados em matrizes não tradicionais:

- Mecônio
- Líquido oral (saliva)
- Suor
- Fios de cabelo.

A maioria dos laboratórios hospitalares não realiza exames nessas amostras. O tratamento prévio das amostras antes da realização do exame é, muitas vezes, necessário, e, portanto, não é possível realizar análises imediatas. Existem dispositivos especiais da coleta de amostras de suor e líquido oral. O exame de fios de cabelo tem uma janela de detecção de medicamentos/drogas maior do que a do exame de amostras de soro ou urina e, em geral, reflete exposição crônica.

❑ Unidades

As concentrações de fármacos/drogas são descritas em várias unidades de concentração.

- ng/ℓ equivale a mcg/ℓ

Observe que optamos por usar “mcg” em todo o texto porque “ug” ou “µg” podem ser confundidos com “mg” quando a receita é escrita em vez de impressa.

- mcg/mℓ é equivalente a mg/ℓ

É preciso lembrar que, na prática clínica, as concentrações de etanol são tipicamente descritas em mg/dℓ. A conversão para g% (g/dℓ) é frequentemente solicitada; por exemplo, 80 mg/dℓ equivalem a 0,08 g/dℓ. Para converter mg/dℓ em g/dℓ, deve-se dividir por 1.000, enquanto para converter g/dℓ em mg/dℓ, deve-se multiplicar por 1.000.

SERVIÇOS DE SAÚDE E DROGADIÇÃO

❑ Objetivo

Provisão de serviços profissionais de cuidados de saúde para tratar um distúrbio diagnosticado relacionado com o uso de substâncias.

❑ Aplicação

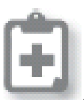
A pesquisa de medicamentos durante um tratamento tem o intuito de avaliar e monitorar as condições clínicas de um indivíduo. Os exames devem ser limitados àqueles que são clinicamente necessários. A pesquisa é válida em contextos hospitalares e ambulatoriais, sendoespecialmente importante no início do tratamento. Pesquisas aleatórias periódicas nessa população podem ajudar na identificação de lapsos no tratamento. Além disso, possibilita a identificação de compostos que possam interagir com a medicação prescrita.

❑ Métodos de rastreamento e limitações

- Os testes rápidos (*point-of-care tests* [POCT]) ou imunoensaios são os exames de rastreamento mais frequentemente utilizados
- Urina, soro, líquido oral e fios de cabelo são, todos, espécimes potencialmente valiosos para monitorar abstinência de medicamentos/drogas ou adesão à medicação prescrita
- Líquido oral e soro são as amostras preferidas para avaliar se existe comprometimento
- De modo geral, laboratórios de análises especializados são necessários para a pesquisa de medicamentos/drogas em fios de cabelo e líquido oral
- Resultados positivos em exames de rastreamento devem ser confirmados antes que sejam tomadas quaisquer ações contra um indivíduo.
- Um painel típico de pesquisa de substâncias psicoativas inclui:
  - *Urina:*
    - Opiáceos[1] – morfina, codeína, 6-acetilmorfina
    - Opioides[1] – buprenorfina, metadona, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona
    - Benzodiazepínicos
    - Canabinoides
    - Cocaína
    - Anfetamina/metanfetamina/MDMA
    - Fenciclidina
    - Cotinina (metabólito primário da nicotina)
  - *Soro:*
    - Etanol.

Métodos confirmatórios e limitações

- Os métodos para confirmação são cromatográficos e, em geral, os resultados demoram 24 a 48 h.
- Os resultados quantitativos em amostras de urina de um medicamento prescrito são úteis em algumas circunstâncias (p. ex., para ajudar a diferenciar tabagismo ativo de exposição passiva à nicotina), contudo, geralmente a identificação qualitativa da substância é suficiente.
- Os resultados séricos quantitativos de etanol ajudam na avaliação do grau de comprometimento.



MANEJO DA DOR

Objetivo

O uso de opioides e outros medicamentos (analgésicos não opioides, benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares) para tratar a dor de origem não oncológica.

Aplicação

O monitoramento de medicamentos em amostras de urina garante uma terapia segura e efetiva. Isso inclui a verificação da efetividade continuada para alívio da dor e a avaliação do potencial de uso incorreto, adição ou uso não terapêutico (recreacional).

A pesquisa de fármacos nessa população não reflete o teste tradicional de pesquisa de drogas de abuso.

As exigências de teste dependem:

- da população de pacientes
- do(s) fármaco(s) de interesse
- da amostra
- da sensibilidade
- da especificidade
- da demanda por resultados quantitativos.

Os objetivos dos testes periódicos em amostras de urina são:

- Detectar o uso de fármaco(s)
  - Comprovar adesão a medicamentos prescritos
  - Identificar uso de medicamentos "ocultos"
- Desencorajar o uso incorreto de fármacos
  - Reduzir o potencial de abuso
  - Reduzir o potencial de desvio de uso.

❑ Métodos de rastreamento e limitações

- Podem ser técnicas de espectrometria de massa de alta resolução ou imunoensaios laboratoriais ou testes rápidos (POCT). Os resultados obtidos dependem do método de rastreamento. As variáveis incluem sensibilidade e especificidade.
- Os imunoensaios com baixa reatividade cruzada para uma classe de compostos têm uma probabilidade elevada de resultados falso-negativos, portanto, deve-se aventar a confirmação desses resultados seja qual for o resultado do exame de rastreamento(p. ex., opioides e benzodiazepínicos).
- Um típico painel de pesquisa de medicamentos/drogas em amostras de urina para manejo da dor inclui:
  - Opiáceos – morfina, codeína, 6-acetilmorfina
  - Opioides – fentanila, buprenorfina, metadona, tramadol, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, meperidina, tapentadol
  - Benzodiazepínicos
  - Relaxantes musculares – carisoprodol
  - Canabinoides
  - Cocaína (metabólitos)
  - Anfetamina/metanfetamina/MDMA
  - Barbitúricos – fenobarbital, butalbital
  - Fenciclidina.

❑ Métodos confirmatórios e limitações

- O processo de tomada de decisão quanto à solicitação de exames confirmatórios deve incluir os seguintes itens:
  - Os resultados do rastreamento são inconsistentes com as expectativas clínicas?
  - O exame de rastreamento detecta o(s) medicamento(s)/droga(s) em questão?
  - São necessários resultados quantitativos?
- Os níveis urinários do medicamento/droga não podem ser utilizados para estimar a dose.
- A existência de impurezas no processo de fabricação dos opioides explicaria resultados aparentemente inconsistentes.

❑ Interpretação

- O medicamento/droga é detectado porque:
  - Não foi consumido/administrado
  - Foi utilizado de modo incorreto (dose ou frequência diminuída)
  - Aporte variável do medicamento/droga – não foi absorvido
  - Metabolismo acelerado, eliminação
  - Interação medicamentosa
  - Amostra coletada fora da janela de detecção
  - A amostra foi diluída, substituída, adulterada
  - O exame não foi elaborado para detectar o medicamento/droga em questão

- Erro clínico ou laboratorial.

- O medicamento/droga é detectado porque:
  - O medicamento/droga foi usado/administrado
  - A substância detectada é uma impureza do processo de fabricação
  - A substância detectada é um metabólito esperado de um medicamento prescrito
  - Medicamento prescrito incorreto
  - Medicamento/droga obtido por conta própria
  - Medicamento/droga acrescentado à amostra
  - Resultado falso-positivo (no caso de rastreamento por imunoensaios)
  - Erro clínico ou laboratorial.
- É importante conhecer os perfis metabólicos dos medicamentos/drogas.
  - No caso de muitos medicamentos/drogas, devem ser encontrados o medicamento/droga original e seus metabólitos. Por exemplo, espera-se encontrar buprenorfina e norbuprenorfina no paciente que faz uso de buprenorfina. O achado da norbuprenorfina indica a ocorrência de metabolismo.
- É importante conhecer as características farmacocinéticas dos medicamentos/drogas.
  - As taxas de absorção variam de acordo com as formulações e as vias de administração
  - As meias-vidas séricas/plasmáticas e as meias-vidas de eliminação urinárias ajudam na avaliação dos tempos de detecção dos medicamentos/drogas e, portanto, aumentam a probabilidade de que um teste realizado em uma amostra coletada em um horário especificado, após a administração do medicamento/droga, será positivo.
- Níveis quantitativos nas amostras de urina são úteis para identificar:
  - Vias metabólicas secundárias
  - Níveis baixos de impurezas admissíveis nas formulações farmacêuticas
  - Possível adulteração das amostras.



TOXICOLOGIA FORENSE

Objetivo

A disciplina da toxicologia clínica envolve o tratamento do paciente intoxicado/envenenado, o monitoramento da adesão à medicação prescrita ou de abstinência de drogas e monitoramento das concentrações de medicamentos para otimizar a posologia. O objetivo é o tratamento dos pacientes. Já a disciplina de toxicologia forense envolve a aplicação da toxicologia para fins legais. Por conseguinte, os resultados das análises toxicológicas forenses podem ser utilizados nos tribunais de justiça. O nível de prova é maior nos casos forenses. Assim sendo, a integridade das amostras é crucial e tem de ser feito o registro das provas. Resultados de rastreamento são confirmados por uma técnica mais específica e, geralmente, mais sensível. A toxicologia forense é dividida, em termos gerais, em três categorias:

- Investigação médico-legal de morte
  - Análises toxicológicas utilizadas para auxiliar os médicos legistas e os examinadores na determinação da causa e de como ocorreu a morte. Os tipos de amostras que podem ser coletadas incluem amostras de sangue coletadas em dois locais diferentes, urina, humor vítreo, bile, líquido cerebrospinal e tecidos, como fígado e cérebro.
- Pesquisa de substâncias
  - Tipicamente, são utilizadas amostras de urina para pesquisar drogas de abuso. Os indivíduos podem ser submetidos a programas de controle do uso de drogas em contextos laborais, no sistema de justiça (período probatório/sistema de liberdade condicional), na prática de atividades desportivas e nas instituições escolares.
- Desempenho humano

▼ Avaliação dos efeitos de drogas no comportamento humano, inclusive para direção de veículos sob a influência de etanol e outras substâncias psicoativas. Amostras de sangue total, soro/plasma e urina são frequentemente usadas para esta análise.

❑ Aplicação

Embora substâncias semelhantes possam ser detectadas e técnicas parecidas de análise sejam empregadas na toxicologia clínica e na toxicologia forense, os propósitos são diferentes e a interpretação dos achados é, com frequência, distinta. Visto que os laboratórios de análises realizam exames com esses dois propósitos, o profissional de saúde deve estar ciente das diferenças potenciais. Uma diferença importante é que as concentrações de corte do rastreamento com imunoensaio são diferentes nas aplicações clínicas e forenses. Por exemplo, os laboratórios de análises clínicas tipicamente empregam um ponto de corte de 300 ng/mℓ para o imunoensaio de rastreamento qualitativo de opiáceo. Todavia, na avaliação forense com finalidade ocupacional, geralmente é usado um ponto de corte de 2.000 ng/mℓ. Nos EUA, se um laboratório de análises estiver seguindo um programa de certificação nacional, utilizado para examinar funcionários federais, é obrigado por lei a usar esse ponto de corte. Não obstante, um ponto de corte de 2.000 ng/mℓ para opiáceos não é apropriado para aplicações clínicas por causa do potencial de significativos resultados falso-negativos. A Tabela 15.2 resume as concentrações de corte para fins de rastreamento e confirmação para os laboratórios de análises acreditados pelo U.S. Department of Health and Human Services.

Leitura sugerida

Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *TIETZ Fundamentals of clinical chemistry.* St Louis, MI: Saunders Elsevier, 2008.

Crumpton SD, Sutheimer CA. Specimen adulteration and substitution in workplace drug testing. *Forensic Sci Rev.* 2007; 19(1):1-27.

Jenkins AJ, ed. *Drug testing in alternate biological specimens.* Totowa, NJ: Humana Press, 2008.

Karch SB, ed. *Drug abuse handbook.* Boca Raton, FL: CRC Press, 2007.

Mozayani A, Raymon L, eds. *Handbook of drug interactions a clinical and forensic guide*. 2nd ed. New York, NY: Humana Press Springer, 2012.

Paul BD, Dunkley CS. Specimen validity testing. *Forensic Sci Rev.* 2007; 19(1):29-47.

Ropero-Miller JD, Goldberger BA, eds. *Handbook of workplace drug testing.* 2nd ed. Washington, DC: AACC Press, 2009.

Shaw LM, ed. *The clinical toxicology laboratory contemporary practice of poisoning evaluation*. Washington, DC: AACC Inc., 2001.

Wu A. Urine adulteration before testing for drugs of abuse. In: Shaw LM, ed. *The clinical toxicology laboratory contemporary practice of poisoning evaluation.* Washington, DC: AACC Press, 2001.

[1]N.R.T.: **Opiáceos** são as substâncias obtidas do ópio; podem ser **naturais** quando não sofrem nenhuma modificação (morfina, codeína) ou **semissintéticos** quando são resultantes de modificações parciais das substâncias naturais (como é o caso da heroína que é obtida da morfina após uma pequena modificação química). As substâncias totalmente sintéticas são chamadas de **opioides** (isto é, semelhante aos opiáceos).

SEÇÃO 2

EXAMES LABORATORIAIS

CAPÍTULO 16

Exames Laboratoriais

Lokinendi V. Rao e Liberto Pechet

1,5-anidroglucitol (1,5-AG)
11-desoxicortisol
17a-hidroxiprogesterona
17-cetosteroides, urina (17-CS)
5,10-metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), análise molecular de
5'-nucleotidase (5'-ribonucleotídio fosfoidrolase, 5'-NT)
Ácido 5-hidroxindolacético, urina
Ácido acetilsalicílico
Ácido homovanílico, urina
Ácido metilmalônico
Ácido úrico (2,6,8-trioxipurina, urato)
Ácido úrico, urina
Ácido vanililmandélico, urina
Ácidos graxos, livres
ACTH, teste de supressão da secreção hipofisária de ACTH com dexametasona
Adiponectina
Agregação plaquetária
Albumina, soro
Alcoóis (voláteis, solventes)
Aldosterona
Alfa$_1$-antitripsina (AAT, inibidor da alfa$_1$-tripsina, inibidor da alfa$_1$-proteinase)
Alfafetoproteína como marcador tumoral, soro
Alucinógenos
Amilase
Amilase, urina (razão de depuração [clearance] da amilase/creatinina [ALCR])
Aminotransferases (AST, ALT)
Amniocentese
Amônia (NH_3 sanguínea, NH_3, NH_4)
Amostra de sangue fetal (coleta percutânea de amostra de sangue umbilical, cordocentese)
Amostra de vilosidades coriônicas
Anticorpos antigliadina (desaminada), IgG e IgA
Análise de variantes de hemoglobina
Androstenediona, soro
Anfetaminas
Angiotensina II
Antiarrítmicos
Antibióticos
Anticoagulante lúpico
Anticoagulantes circulantes

Anticonvulsivantes
Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)
Anticorpo antinuclear (ANA)
Anticorpo antipeptídio citrulinado cíclico, IgG
Anticorpo contra o fator intrínseco
Anticorpo IgA antitransglutaminase tecidual (IgA anti-tTG)
Anticorpos anticardiolipina (ACA)
Anticorpos antimitocondriais
Anticorpos antiplaquetários
Anticorpos antimúsculo liso (ASM)
Anticorpos anticélula parietal
Antidepressivos
Antígeno carcinoembrionário
Antígeno leucocitário humano
Antígeno prostático específico (PSA), total e livre
Antiglobulina, testes direto e indireto (DAT e IAT)
Anti-hipertensivos
Anti-inflamatórios
Antineoplásicos
Antipsicóticos
Antitrombina
Apolipoproteínas A-1 e B
Atividade da renina plasmática
Autoanticorpos espermatozoides
Autoanticorpos anti-ilhotas pancreáticas
Autoanticorpos antitireoidianos
Barbitúricos
Benzodiazepínicos
Beta-2 microglobulina, soro, urina, líquido cerebrospinal
Beta-hidroxibutirato
Bicarbonato (HCO_3^-), sangue
Bilirrubina; total, direta e indireta
Biopsia fetal
Broncodilatadores
Cálcio, ionizado
Cálcio, total
Cálcio, urina
Calcitonina
Calprotectina, fezes
Captação de iodo radioativo pela tireoide (RAIU)
Carboxi-hemoglobina (monóxido de carbono, COHb, HbCO)
Catecolaminas, soro
Ceruloplasmina
Cininogênio de alto peso molecular e pré-calicreína (fator de Fletcher)
Cistatina C
Cistina, urina
Citogenética | Hibridização in situ por fluorescência (FISH), análise cromossômica e cariotipagem
Citometria de fluxo na avaliação clínica de doenças hematológicas
Cloreto
Cloreto, urina
Coagulação, fatores da
Coagulação, tempo de (tempo de coagulação de Lee-White)
Cobalto
Cobre
Cocaína
Colestase, provas enzimáticas (ALP, 5’-nucleotidase, GGT, LAP)
Colesterol, lipoproteína de alta densidade (HDL)
Colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL)
Colesterol, total, soro

Colinesterase (pseudocolinesterase) e número de dibucaína
Complemento
Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)
Contagem celular, análise de líquidos corporais
Cooximetria
Cortisol livre na urina, 24 horas
Cortisol, saliva
Cortisol, soro
Creatinina
Creatinina, depuração (clearance) da (CrCl)
Creatinina com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)
Creatinina, urina
Creatinoquinase, isoenzimas (CK-BB, CK-MM, CK-MB)
Creatinoquinase, isoenzima MB (CK-MB)
Creatinoquinase, macroisoenzima
Creatinoquinase, total
Crioaglutininas
Criofibrinogênio
Crioglobulinas
Cristais, líquido sinovial
Cromogranina A, plasma
Chumbo (Pb)
Desidroepiandrosterona, soro (DHEA, DHEA não conjugada)
Desidroepiandrosterona, sulfato de (DHEA-sulfato), soro
Desidrogenase láctica
Digoxina
Dímeros D
Dióxido de carbono, total
Doença de Gaucher, análise molecular do DNA
Doença de Tay-Sachs, doença molecular do DNA
Enolase neurônio-específica
Ensaio para mutação molecular da protrombina G20210A
Ensaio para mutação na hemocromatose hereditária
Enzima conversora de angiotensina (ECA, quinase II)
Eritrócitos | Contagem e morfologia
Esfregaço de sangue periférico (PBS)
Espermograma
Estradiol, não conjugado
Estrogênio/progesterona, receptores de
Estrogênios (totais), soro
Estrona
Etilenoglicol
Exames pré-natais | Procedimentos para coleta de amostras

- Amniocentese

- Amostra de sangue fetal (coleta percutânea de amostra de sangue umbilical, cordocentese)

- Amostra de vilosidades coriônicas

- Biopsia fetal

Excreção de iodo, urina de 24 h
Fármacos cardiovasculares (ver Digoxina)
Fator de crescimento insulinossímile-I (IGF-I)
Fator de crescimento insulinossímile-II
Fator reumatoide
Fator V de Leiden, análise molecular
Fator VIII (fator anti-hemofílico)
Fator XI
Fator XII (fator de Hageman)

Fator XIII
Ferritina
Ferro
Ferro, capacidade total de ligação (TIBC)
Ferro, saturação
Fibrinogênio (fator I)
Fibrinogênio, produtos de degradação (FDPs)
Fibronectina, fetal (FNf)
Fibrose cística, teste para mutação da
Folato, soro e eritrócitos
Fosfatase ácida
Fosfatase alcalina (ALP)
Fosfatase alcalina leucocitária (LAP)
Fosfatidilglicerol
Fosfato, sangue
Fosfato, urina
Fosfolipase A_2 associada a lipoproteína (Lp-PLA_2)
Fosfolipídios
Frutosamina, soro
Frutose do sêmen
Galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT)
Gamaglutamiltransferase (GGT)
Gasometria arterial, pH
Gastrina
Genotipagem e anticoagulação
Glicose, líquido cerebrospinal (LCS)
Glicose, sangue total, soro, plasma
Glicose, teste oral de tolerância (TOTG)
Glicose, urina
Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6 PD)
Globulina de ligação da tiroxina (TBG)
Globulina de ligação dos hormônios sexuais
Glucagon
Glucagon, teste de estimulação do
Gonadotropina coriônica humana (hCG)
Gordura fecal
Grelina
Haptoglobina
Hematócrito
Homocisteína
Hemoglobina
Hemoglobina A_{1c}
Hemoglobina corpuscular média (MHC)
Hemoglobina S, teste de solubilização (TS)
Hemograma completo
Heparina anti-Xa (heparina de baixo peso molecular)
Heparina, ensaios para trombocitopenia induzida por
Hiato aniônico
Hiato osmolal
HLA e associação com doença/reações de hipersensibilidade à medicação
HLA e transplante de células-tronco
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
Hormônio antidiurético
Hormônio do crescimento
Hormônio liberador de corticotropina (CRH)
Hormônio liberador de corticotropina (CRH), teste de estimulação com
Hormônio liberador de tireotropina (TRH), teste de estimulação
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH, somatocrinina)
Hormônio luteinizante (LH)

Hormônio tireoestimulante (TSH)
Hormônio foliculoestimulante (FSH) e luteinizante (LH), soro
Identificação de portador de doença genética
IgG:albumina, razão, LCS
Imunoglobulina A
Imunoglobulina D
Imunoglobulina E (IgE)
Imunoglobulina E (IgE) específica, pesquisa de alergênios
Imunoglobulina G (IgG)
Imunoglobulina M (IgM)
Imunoglobulinas, cadeias leves livres, soro
Imunossupressores
Índice de anisocitose
Inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI 1)
Inibinas A e B, soro
Insulina:peptídio C, razão
Insulina
Insulina, teste de tolerância à
Investigação diagnóstica pré-natal

- Análise genética molecular pré-natal (análise pré-natal de DNA)

- Citogenética pré-natal: hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e análise cromossômica

- Hibridização genômica comparativa de arranjos (aCGH) (análise genômica de microarranjos)

- Teste de compatibilidade pré-transfusão

Lactato desidrogenase, isoenzimas da
Lactato, sangue
Lactoferrina, fezes
Lecitina:esfingomielina, razão
Leptina
Leucina aminopeptidase
Leucócitos, contagem total e diferencial
Leucócitos, inclusões e anormalidades morfológicas dos
Lipase
Líquido cerebrospinal (LCS)
Maconha (*Cannabis sativa*)
Magnésio
Magnésio, urina
Marcador tumoral 15-3 (CA 15-3)
Marcador tumoral 19-9 (CA 19-9)
Marcador tumoral 27.29 (CA 27.29)
Marcador tumoral-125 (CA-125), soro
Maturidade pulmonar fetal (MPF), contagem de corpos lamelares (CCL)
Medula óssea, análise da
Metais pesados
Metanefrinas, urina
Metotrexato
Microalbumina, urina
Mieloperoxidase (MPO), plasma
Mioglobina
Neutrófilos, pesquisa de disfunção
Nicoticina/cotinina
Opiáceos
Opioides
Osmolalidade, fezes
Osmolalidade, soro e urina
Outros líquidos corporais: espaços pleural, pericárdico e peritoneal
Paracetamol (*N*-acetil-*p*-aminofenol; APAP)

Paratormônio (PTH)
Peptídio relacionado com o paratormônio (PTHrP)
Peptídio C
Peptídio natriurético cerebral (BNP)
Pesquisa de anormalidades cromossômicas fetais e defeitos do tubo neural
Pesquisa de câncer vesical (UroVysion®)
Pesquisa de doença de von Willebrand (DvW)
Pesquisa de JAK-2 V617F
Pesquisa de portadores de genes ligados a doenças
Pesquisa de sangue oculto nas fezes
Piruvatoquinase (PK), eritrocitária
Plaquetas, contagem de
Plaquetas, teste de avaliação funcional, *in vitro*
Plasminogênio
Pleura, biopsia com agulha (tórax fechado)
Polipeptídio intestinal vasoativo (VIP)
Potássio
Potássio, urina
Pré-albumina
Pré-natal (triagem integrada/sequencial no 1º e no 2º trimestres)
Pré-natal, 1º trimestre
Pressão parcial de dióxido de carbono (P_{CO2}), sangue
Pressão parcial de oxigênio (P_{O2}), sangue
Procalcitonina
Progesterona
Proinsulina
Prolactina
Proteína (total), soro
Proteína (total), urina
Proteína C
Proteína C reativa, soro
Proteína C reativa, alta sensibilidade
Proteína de ligação do fator de crescimento insulinossímile-3 (IGFBP-3)
Proteína S
Proteína β-traço
Proteína, líquido cerebrospinal
Proteínas séricas, eletroforese/imunofixação das
Proteínas, urina, eletroforese/imunofixação das
Razão de ligação do hormônio tireóideo (THBR)
Razão ureia:creatinina
Resistência à proteína C ativada (RPCA)
Reticulócitos
Retração do coágulo
Salicilatos (ácido acetilsalicílico)
Sedativo-hipnóticos
Serotonina, sangue
Sódio
Sódio, urina
Substância de inibição mülleriana
T_3 reversa (rT_3), tri-iodotironina reversa
Tempo de coagulação ativado
Tempo de protrombina e razão normalizada internacional (RNI)
Tempo de reptilase (RT)
Tempo de sangramento (TS)
Tempo de trombina (TT)
Tempo de tromboplastina parcial (TTP, TTPa)
Tempo do veneno da víbora de Russell diluído (TVVRd)
Teofilina (1,3-dimetilxantina)
Teste com altas doses: teste noturno (8 mg)

Este capítulo descreve os exames laboratoriais mais comumente realizados em soro, plasma e sangue total, apresentados por ordem alfabética. O título em cada entrada é a designação convencional mais comumente usada nos EUA. Quando apropriado, são fornecidos nomes alternativos, definição, valores de referência, uso clínico, interpretação, limitações e leituras sugeridas. Os exames de microbiologia, como culturas laboratoriais, foram organizados em um capítulo separado, Exames para Doenças Infecciosas (Capítulo 17). A base dos ensaios

moleculares atuais é considerada no capítulo sobre Doenças Hereditárias e Genéticas (Capítulo 12).

É importante assinalar que muitos desses exames estão disponíveis como testes rápidos ou *point-of-care* (POCT). A principal vantagem dos testes rápidos é o resultado imediato. Entretanto, é também necessário considerar as desvantagens do POCT, como a confiabilidade da interpretação, devido à menor sensibilidade e suscetibilidade dos exames à interferência de substâncias. Outras questões incluem assegurar a competência do profissional, a garantia da qualidade, o manejo dos dados e os custos.

1,5-ANIDROGLUCITOL (1,5-AG)

❑ Definição

- O 1,5-anidroglucitol (1,5-AG) é um monossacarídio que exibe semelhança estrutural à glicose. A principal fonte nos seres humanos é o aporte dietético, especialmente na forma de carnes e cereais. Além disso, 10% do 1,5-AG provêm de síntese endógena. Em geral, não é metabolizado e, nos indivíduos saudáveis, alcança uma concentração plasmática estável, que reflete um equilíbrio dinâmico entre seu aporte e sua excreção urinária
- Valores de referência: 10,7 a 32,0 μg/mℓ nos homens; 6,8 a 29,3 μg/mℓ nas mulheres.

❑ Uso

- Usado clinicamente para monitorar o controle da glicemia a curto prazo em pacientes com diabetes melito (1 a 2 semanas)
- Marcador útil para a hiperglicemia pós-prandial
- Apresenta melhor desempenho do que a hemoglobina A_{1C} para o monitoramento do perfil da glicose em gestações complicadas pelo diabetes melito (DM) do tipo 1.

❑ Interpretação

Valores elevados

- O 1,5-AG pode estar elevado durante a hiperalimentação IV.

Valores diminuídos

- Indivíduos com limiares renais de glicose acentuadamente diferentes de 180 mg/dℓ (p. ex., insuficiência renal crônica, gravidez e diálise) e aqueles submetidos à esteroidoterapia
- Os inibidores da α-glicosidase reduzem os níveis de 1,5-AG, interferindo na sua absorção intestinal.

❑ Limitações

- Em pacientes com DM inadequadamente controlado, o 1,5-AG é menos sensível a alterações modestas do controle glicêmico, devido à glicosúria contínua
- Os níveis podem ser influenciados por determinados fatores, como derivados do leite, corrida, ácido úrico, triglicerídios, doença hepática, gastrectomia e fibrose cística.

11-DESOXICORTISOL

❑ Definição

- O 11-desoxicortisol, também conhecido como cortodoxona, corticosterona e composto S, é um esteroide e precursor imediato na produção de cortisol. Pode ser sintetizado a partir da 17-hidroxiprogesterona. A excreção na urina está incluída nas determinações dos esteroides 17-cetogênicos (17-CGS) e 17-OHCS de Porter-Silber, que originalmente eram usados para fornecer alguma medida da produção de cortisol. A dosagem direta do cortisol substituiu as determinações dos 17-KS e 17-OHKS
- Valores de referência: < 50 ng/dℓ nos homens; < 33 ng/dℓ nas mulheres.

❑ Uso

- Diagnóstico e monitoramento da resposta terapêutica na hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC) devido à deficiência de 11β-hidroxilase
- Avaliação da resposta das glândulas suprarrenais no teste da metirapona; o resultado após estimulação com metirapona é > 8.000 ng/dℓ.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Os valores estão aumentados na HSRC (deficiência de P450 cII) e após a administração de metirapona a indivíduos normais.

Valores diminuídos

- Os valores estão diminuídos na insuficiência suprarrenal.

❑ Limitações

- Pacientes com mixedema, algumas gestantes e mulheres em uso de anovulatórios orais não respondem de modo satisfatório durante o teste.

17a-HIDROXIPROGESTERONA

❑ Definição

- A 17α-hidroxiprogesterona, também conhecida como hidroxiprogesterona, é um esteroide de 21 carbonos produzido nas glândulas suprarrenais – bem como nos ovários, testículos e na placenta –, que atua como precursor na biossíntese do cortisol
- Valores de referência: 18 a 469 ng/dℓ (ver Tabela 16.1).

Tabela 16.1 Valores de referência normais para a 17a-hidroxiprogesterona.

Grupo de pacientes	Mediana (ng/dℓ)	Faixa (ng/dℓ)
Homens (20 a 59 anos)	143	60 a 342
Mulheres		
Fase folicular	67	19 a 182
Fase lútea	210	22 a 469
Em uso de anovulatórios orais	79	18 a 251
Pós-menopausa	46	20 a 172

❑ Uso

- Diagnóstico e tratamento da hiperplasia suprarrenal congênita, hirsutismo e infertilidade.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Fase lútea da menstruação e gravidez, durante as quais ocorre elevação
- Deficiência de 21-alfa hidroxilase e 11-beta hidroxilase
- A forma mais comum de HSRC, em que a deficiência da enzima 21-hidroxilase bloqueia a síntese normal de cortisol, resultando em aumento compensatório na secreção de ACTH; isso resulta em níveis elevados.

❑ Limitações

- A 17 α-hidroxiprogesterona circulante exibe normalmente um padrão diurno semelhante ao do cortisol, com valores mais elevados no início da manhã do que no final da tarde. Por esse motivo, a hora da coleta deve ser padronizada
- Níveis espuriamente elevados são algumas vezes observados em prematuros e em recémnascidos enfermos, devido à interferência de outros metabólitos esteroides. O sulfato de 17α-hidroxipregnenolona (reatividade cruzada percentual: 3,8%) tem sido identificado como a substância de interferência mais significativa nos ensaios diretos
- Foi constatado que os níveis de 17α-hidroxiprogesterona em mulheres com HSRC de início tardio superpõem-se àqueles encontrados em mulheres com hirsutismo e oligomenorreia que não apresentam o distúrbio. Por conseguinte, é importante determinar os níveis de 17α-hidroxiprogesterona estimulada pelo ACTH em mulheres com suspeita de HSRC de início tardio.

17-CETOSTEROIDES, URINA (17-CS)

❑ Definição

- Os 17-cetosteroides na urina (17-CS) são produtos de degradação dos androgênios e fornecem uma prova de função suprarrenal. Exemplos de 17-CS incluem androstenediona, androsterona, estrona e desidroepiandrosterona. Um exame alternativo e mais específico para a função androgênica das glândulas suprarrenais é o sulfato de desidroepiandrosterona no soro
- Valores de referência: dependem do sexo e da idade (Tabela 16.2).

Tabela 16.2 Valores de referência para 17-cetosteroides na urina.

Idade	Valores (mg/dia)
Homens	
0 a 11 meses	0,0 a 1,0
1 a 5 anos	1,0 a 2,0
6 a 10 anos	1,0 a 4,4
11 a 12 anos	1,3 a 8,5
13 a 16 anos	3,4 a 9,8
17 a 50 anos	5,3 a 17,6
≥ 51 anos	4,1 a 12,1
Mulheres	
0 a 11 meses	0,0 a 1,0
1 a 5 anos	1,0 a 2,0
6 a 10 anos	1,4 a 3,9
11 a 12 anos	3,8 a 9,5
13 a 16 anos	4,5 a 17,1
17 a 50 anos	4,4 a 14,2
≥ 51 anos	3,2 a 10,6

❑ Uso

- Avaliação da produção de glicocorticoides e da função neuroendócrina

- Avaliação da função suprarrenal androgênica e testicular em homens normais e, principalmente, da secreção androgênica das glândulas suprarrenais em mulheres normais.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Tumor suprarrenal
- Hiperplasia suprarrenal congênita (muito rara)
- Síndrome de Cushing
- Câncer de ovário
- Câncer testicular
- Disfunção ovariana (doença do ovário policístico)

Valores diminuídos

- Doença de Addison
- Castração
- Hipopituitarismo
- Mixedema
- Nefrose

❑ Limitações

- Numerosas substâncias podem interferir nesse exame
- Diminuições podem ser causadas por: carbamazepina, cefaloridina, cefalotina, clormerodrina, digoxina, glicose, metirapona, promazina, propoxifeno, reserpina e outras
- Aumentos podem ser causados por: acetona, acetofenida, ácido ascórbico, cloranfenicol, clorotiazida, clopromazina, cloxacilina, dexametasona, eritromicina, etinamato, etriptamina, meticilina, metiprilona, morfina, oleandomicina, oxacilina, penicilina, fenaglicodol, fenazopiridina, fenotiazina, piperidina, quinidina, secobarbital, espironolactona e outras.

5,10-METILENOTETRA-HIDROFOLATO REDUTASE (MTHFR), ANÁLISE MOLECULAR DE

❑ Definição

- A ocorrência de mutações, C677T e A1298C, no gene da 5,10-metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR) aumenta o risco de trombose (OMIM# 188050) e de outras doenças cardiovasculares, em consequência da concentração plasmática elevada de homocisteína (OMIM# 236250)
- Valores normais: negativo ou ausência de mutações.

❑ Uso

- Suspeita de doença arterial coronariana, homocistinúria, defeitos do tubo neural, aborto espontâneo ou deficiência de MTHFR.

❑ Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfusão sanguínea, transplante de medula óssea ou variações de sequência raras.

5′-NUCLEOTIDASE (5′-RIBONUCLEOTÍDIO FOSFOIDROLASE, 5′-NT)

❑ Definição

- Essa enzima hepática ligada à membrana está aumentada quando houver doenças do fígado, especialmente se houver comprometimento do sistema hepatobiliar. O aparecimento da 5'-NT no soro deve-se à colestase, e o seu significado é semelhante ao da ALP e GGT. Entretanto, a 5'-NT não está sujeita a indução farmacológica, como a GGT e a ALP, e tampouco é passível de confusão com outras fontes da enzima, como ocorre com a ALP
- Valores de referência: 2,0 a 8,0 U/ℓ.

❑ Uso

- Estabelecimento de doença hepática colestática, especialmente quando a GGT e a ALP podem estar falsamente elevadas, devido à indução farmacológica
- Exame mais apropriado para tumores secundários e linfomas hepáticos do que a ALP.

❑ Interpretação

Valores elevados

- A 5'-NT está aumentada nas seguintes condições:
  - Doença hepatobiliar com obstrução biliar intra- ou extra-hepática
  - Carcinoma hepático
  - Cirrose biliar no estágio inicial
  - Gravidez (terceiro semestre)
  - Artrite inflamatória

❑ Limitações

- A 5'-NT pode estar elevada na hiperamonemia, devido à interferência analítica
- Normal na gravidez e no período pós-parto (diferentemente da leucina aminopeptidase sérica e a ALP).

ÁCIDO 5-HIDROXINDOLACÉTICO, URINA

❑ Definição

- O ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA), também conhecido como metabólito da serotonina, constitui o principal metabólito urinário da serotonina
- Valores de referência: 0,0 a 15,0 mg/dia (urina de 24 h); 0,0 a 14,0 mg/g de creatinina.

❑ Uso

- Ajuda a diagnosticar e a monitorar o tratamento de tumores carcinoides secretores de serotonina.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Doença de Whipple
- Espru não tropical
- Possibilidade de pequenas elevações durante a gravidez, na ovulação e no estresse pós-operatório
- Ingestão de vários tipos de alimentos (p. ex., abacaxis, kiwi, bananas, berinjela, ameixas, tomates, abacates, banana-da-terra, nozes, noz-pecã, noz da nogueira, café)
- Uso de certas substâncias (p. ex., acetanilida, paracetamol, acetofenetidina, cafeína, ácido cumárico, diazepam, efedrina, fluoruracila, glicerol guaiacolato [guaifenesina], heparina, melfalana, mefenesina, metanfetamina, metocarbamol, naproxeno, nicotina, solução de Lugol, reserpina, prometazina, fenotiazina, hidroxila triptofano).

Valores diminuídos

- Uso de certas substâncias (p. ex., clopromazina, promazina, imipramina, isoniazida, inibidores da monoamina oxidase, metenamina, metildopa, fenotiazinas, prometazina)
- Insuficiência renal (possível).

❑ Limitações

- Alimentos ricos em serotonina e medicamentos, medicamentos de venda livre e fitoterápicos passíveis de afetar o metabolismo da serotonina devem ser evitados pelo menos 72 h antes e no decorrer da coleta de urina para 5-HIAA
- Em geral, são recomendadas coletas de 24 h, mas podem ser usadas coletas aleatórias. A refrigeração constitui o aspecto mais importante para a conservação da amostra
- Os níveis urinários de 5-HIAA estão aumentados na má absorção em 75% dos casos, habitualmente quando um tumor carcinoide está muito avançado (com grandes metástases hepáticas, frequentemente 300 a 1.000 mg/dia), embora possa não estar elevado apesar de metástases maciças
- A sensibilidade é de 73%
- O exame mostra-se útil no diagnóstico de apenas 5 a 7% dos pacientes com tumores carcinoides, porém em cerca de 45% daqueles com metástases hepáticas
- A extensão da doença e o prognóstico correlacionam-se, em geral, com a excreção urinária de 5-HIAA, e ocorre normalização dos níveis após cirurgia bem-sucedida. Se o HIAA na urina estiver normal, deve-se verificar o nível sanguíneo de serotonina ou de um precursor, o 5-hidroxitriptofano.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Ver Salicilatos (ácido acetilsalicílico).

ÁCIDO HOMOVANÍLICO, URINA

❑ Definição

- O ácido homovanílico (HVA) constitui o principal metabólito terminal do neurotransmissor catecolamínico, a dopamina. Para o diagnóstico do neuroblastoma, é importante efetuar determinações simultâneas do HVA e do VMA, visto que um deles ou ambos estão elevados
- Valores de referência: 0,0 a 15,0 mg/dia.

❑ Uso

- Auxílio no diagnóstico de feocromocitoma, neuroblastoma e ganglioblastoma
- Monitoramento da evolução da terapia
- Triagem para tumores secretores de catecolaminas em crianças, quando acompanhada da determinação do VMA
- Avaliação de pacientes com possíveis erros inatos do metabolismo das catecolaminas.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Neuroblastoma
- Feocromocitoma
- Paraganglioma
- Síndrome de Riley-Day

Valores diminuídos

- Transtornos da personalidade esquizotípica.

❑ Limitações

- A amostra preferida é de urina de 24 h, devido à excreção intermitente
- Níveis moderadamente elevados de HVA podem ser produzidos por uma variedade de fatores, como hipertensão essencial, ansiedade intensa, exercício físico intenso e numerosas interações medicamentosas (incluindo alguns medicamentos de venda livre e fitoterápicos)
- As medicações que podem interferir incluem anfetaminas e compostos semelhantes às anfetaminas, supressores do apetite, sulfametoxazol-trimetoprim, bromocriptina, buspirona, cafeína, clorpromazina, clonidina, dissulfiram, diuréticos (em doses suficientes para causar depleção de sódio), epinefrina, glucagon, guanetidina, histamina, derivados da hidrazina, imipramina, levodopa (L-dopa), lítio, inibidores da MAO, melatonina, metildopa, morfina, nitroglicerina, gotas nasais, propafenona, agentes radiográficos, alcaloides da rauwolfia e vasodilatadores. Os efeitos de alguns fármacos sobre os resultados dos metabólitos das catecolaminas podem não ser previsíveis.

ÁCIDO METILMALÔNICO

❑ Definição

- O ácido metilmalônico (AMM) é um intermediário na via de degradação do propionato. A atividade deficiente da enzima responsável pela conversão da metimalonil CoA em succinil CoA (metilmalonil CoA mutase) resulta em acidúria orgânica, conhecida como acidúria metilmalônica, com apresentação clássica de acidose metabólica de início no período neonatal, hiperamonemia e evolução insatisfatória quando não tratada. As concentrações dos marcadores metabólicos AMM e homocisteína (Hcy) são consideradas indicadores mais sensíveis do estado da vitamina B_{12}. Tanto o AMM quanto a Hcy aumentam na deficiência de vitamina B_{12}. Entretanto, foi constatado que a Hcy tem baixa especificidade, sendo influenciada por fatores no estilo de vida da pessoa, como tabagismo e etilismo, aumentando em pacientes com deficiência de folato e comprometimento renal
- Valores de referência: 0,00 a 0,40 μmol/ℓ.

❑ Uso

- Avaliação da acidemia metilmalônica em crianças
- Avaliação de anemia megaloblástica (deficiência de cobalamina). O nível sérico de AMM pode constituir um marcador mais confiável de deficiência de cobalamina do que a do-sagem direta da vitamina.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Deficiência de vitamina B_{12}
- Gravidez
- Defeitos genéticos da cobalamina
- Acidemia metilmalônica.

❑ Limitações

- Os níveis séricos e urinários constituem marcadores mais confiáveis de deficiência de cobalamina do que a determinação direta da própria cobalamina
- A dieta, o estado nutricional e a idade devem ser considerados na avaliação do nível sérico de AMM.

ÁCIDO ÚRICO (2,6,8-TRIOXIPURINA, URATO)

Definição

- O ácido úrico é um produto final do catabolismo das purinas; é liberado quando o DNA e o RNA são degradados pelas células que estão morrendo. A maior parte do ácido úrico é sintetizada no fígado e na mucosa intestinal. Dois terços são excretados pelos rins, e um terço, pelo trato GI
- Valores de referência:
  - Homens: 2,5 a 8,0 mg/dℓ
  - Mulheres: 1,9 a 7,5 mg/dℓ

Uso

- Monitoramento do tratamento da gota
- Monitoramento do tratamento quimioterápico de neoplasias, para evitar o depósito renal de uratos com possível insuficiência renal (síndrome de lise tumoral).

Interpretação

Valores elevados

- Insuficiência renal (não se correlaciona com a gravidade da lesão renal; devem-se utilizar a ureia e a creatinina)
- Gota
- 25% dos parentes de pacientes com gota
- Hiperuricemia assintomática (p. ex., achado incidental sem qualquer evidência de gota; o significado clínico não é conhecido, porém os indivíduos assim acometidos devem ser reavaliados periodicamente para gota); quanto mais elevado o nível sérico de ácido úrico, maior probabilidade de um ataque de artrite gotosa aguda
- Destruição aumentada de nucleoproteínas
  - Leucemia, mieloma múltiplo
  - Policitemia
  - Linfoma, especialmente após irradiação, outras neoplasias disseminadas
  - Quimioterapia do câncer (p. ex., mostardas nitrogenadas, vincristina, mercaptopurina, prednisona)
  - Anemia hemolítica
  - Anemia falciforme
  - Pneumonia em resolução
  - Toxemia da gravidez (determinações seriadas para acompanhar a resposta terapêutica e avaliar o prognóstico)
  - Psoríase (um terço dos pacientes)
- Fármacos e substâncias (exemplos)
  - Que causam intoxicação (p. ex., barbitúrico, álcool metílico, amônia, monóxido de carbono); alguns pacientes com alcoolismo
  - Diminuição da depuração renal ou secreção tubular (p. ex., vários diuréticos [tiazídicos, furosemida, ácido etacrínico] e todos os diuréticos, exceto a espirolactona e ácido tienílico)
  - Efeito nefrotóxico (p. ex., mitomicina C)
  - Salicilatos em baixas doses (< 4 g/dia)
  - Outros efeitos (p. ex., levodopa, fenitoína sódica)
- Acidose metabólica
- Dieta
  - Dieta hiperproteica para redução de peso
  - O excesso de nucleoproteína (p. ex., timo, fígado) pode aumentar o nível em ≤ 1 mg/dℓ

    - Etilismo
- Diversos
    - Doença de von Gierke
    - Intoxicação crônica pelo chumbo
    - Síndrome de Lesch-Nyhan
    - Doença da urina em xarope de bordo
    - Síndrome de Down
    - Rins policísticos
    - Calcinose universal e circunscrita
    - Hipoparatireoidismo
    - Hiperparatireoidismo primário
    - Hipotireoidismo
    - Sarcoidose
    - Beriliose crônica
    - Pacientes com arteriosclerose e hipertensão arterial (o nível sérico de ácido úrico está elevado em 80% dos pacientes com níveis séricos elevados de triglicerídios)
    - Certos grupos de populações (p. ex., índios Blackfoot e Pima, Filipinos, Maoris da Nova Zelândia)
- As causas mais comuns em homens hospitalizados incluem azotemia, acidose metabólica, diuréticos, gota, distúrbios mielolinfoproliferativos, outros fármacos, causas desconhecidas
- É difícil justificar a terapia em indivíduos assintomáticos com hiperuricemia para evitar o desenvolvimento de artrite gotosa, cálculos de ácido úrico, nefropatia por urato ou risco de doença cardiovascular.

Valores diminuídos

- Fármacos
    - ACTH
    - Fármacos uricosúricos (p. ex., altas doses de salicilatos, probenecida, cortisona, alopurinol, cumarínicos)
    - Vários outros fármacos e substâncias (meios de contraste radiográficos, glicerila guaiacolato, estrogênios, fenotiazinas, indometacina)
- Doença de Wilson
- Síndrome de Fanconi
- Acromegalia (alguns pacientes)
- Doença celíaca (levemente)
- AP em recidiva (alguns pacientes)
- Xantinúria
- Neoplasias (casos esporádicos) (p. ex., carcinomas, doença de Hodgkin)
- Adultos saudáveis com defeito isolado no transporte tubular de ácido úrico (mutação do cão dálmata)
- Níveis diminuídos em aproximadamente 5% dos pacientes hospitalizados; as causas mais comuns incluem estado pós-operatório (cirurgia GI, *bypass* de artéria coronária), DM, diversos fármacos e SIHAD em associação à hiponatremia.

Valores inalterados

- Administração de colchicina.

❑ Limitações

- Interferência metodológica (p. ex., ácido ascórbico, levodopa, metildopa)
- Uma dieta rica em purina (fígado, rim, timo), bem como o exercício intenso, aumenta os níveis de ácido

úrico

- Ocorre rápida degradação do ácido úrico em temperatura ambiente no plasma de pacientes com síndrome de lise tumoral que são tratados com rasburicase. O sangue deve ser coletado em tubos previamente resfriados contendo heparina, imersos imediatamente em banho de água gelada, centrifugados em uma centrífuga previamente resfriada, e o plasma separado mantido em banho de água gelada; a amostra deve ser analisada dentro de 4 h após a sua coleta.

ÁCIDO ÚRICO, URINA

❑ Definição

- O ácido úrico é produzido no fígado a partir da degradação de compostos de purina de origem nutricional e de síntese endógena. O homem adulto normal tem um reservatório corporal total de urato de aproximadamente 1.200 mg, duas vezes maior que o da mulher adulta. Essa diferença sexual pode ser explicada pelo aumento da excreção renal de urato, devido aos efeitos dos compostos estrogênicos nas mulheres pré-menopausa. Em condições normais de equilíbrio dinâmico, a renovação diária de 60% do reservatório de urato ocorre por meio de produção e eliminação equilibradas do ácido úrico. Os tecidos humanos não têm a capacidade de metabolizar o urato. Por conseguinte, para manter a homeostasia, o urato precisa ser eliminado pelo intestino e pelos rins. A entrada de urato no intestino é, mais provavelmente, um processo passivo que varia com a concentração de urato sérico. As bactérias do trato intestinal têm a capacidade de degradar o ácido úrico. Esse processo de degradação é responsável por cerca de um terço da renovação do urato total e responde por quase todo urato eliminado por vias extrarrenais. Em condições normais, o ácido úrico é quase totalmente degradado por bactérias colônicas, com pequena quantidade encontrada nas fezes. A excreção urinária de ácido úrico responde pelos dois terços remanescentes da renovação diária de ácido úrico
- Valores de referência:
  - Urina de 24 h: 250 a 750 mg/dia
  - Urina aleatória:
    - Homens: 104 a 593 mg/g de creatinina
    - Mulheres: 95 a 741 mg/g de creatinina.

❑ Uso

- Diagnóstico de cálculos renais
- Monitoramento de indivíduos com gota, visto que muitos desses pacientes desenvolvem cálculos renais de ácido úrico.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Gota
- Insuficiência renal
- Leucemia
- Mieloma múltiplo
- Linfoma
- Toxemia da gravidez
- Síndrome de Lesch-Nyhan
- Síndrome de Down
- Doença renal policística
- Nefropatia crônica por chumbo

Valores diminuídos

- Doença de Wilson
- Síndrome de Fanconi
- Algumas neoplasias malignas
- Dietas com baixo teor de purina
- Deficiência de ácido fólico

❑ Limitações

- Ocorre hiperuricosúria em pacientes com formação de cálculos renais. Até mesmo a insuficiência renal leve diminui a excreção de ácido úrico. A excreção de ácido úrico apresenta-se diminuída na hipertensão arterial
- Os níveis urinários de ácido úrico estão elevados em estados de produção excessiva de ácido úrico, como leucemia e policitemia, bem como após o consumo de alimentos ricos em nucleoproteínas
- Os níveis elevados de bilirrubina e de ácido ascórbico podem interferir na medição
- A rasburicase (Eliteck(R)) causa degradação enzimática do ácido úrico nas amostras de sangue que permanecem em temperatura ambiente, resultando em níveis de ácido úrico espuriamente baixos. Para assegurar uma medição acurada em pacientes em uso de rasburicase, o sangue deve ser coletado em tubos previamente resfriados contendo heparina como anticoagulante; devem ser imediatamente imersos e mantidos em banho de gelo. As amostras de plasma devem ser analisadas dentro de 4 h após a coleta da amostra.

ÁCIDO VANILILMANDÉLICO, URINA

❑ Definição

- O ácido vanililmandélico (VMA), o principal metabólito das catecolaminas, tem sido usado historicamente para rastreamento do feocromocitoma. Hoje em dia, o teste recomendado consiste nas metanefrinas livres plasmáticas fracionadas
- Outros nomes: ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico; e ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico
- Valores de referência: 0 a 7 mg/dia.

❑ Uso

- Rastreamento de tumores secretores de catecolaminas em crianças, quando acompanhado do HVA
- Confirmação do diagnóstico de neuroblastoma
- Monitoramento do tratamento do neuroblastoma.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Feocromocitoma
- Paraganglioma
- Neuroblastoma

❑ Limitações

- Os pacientes devem evitar salicilatos, cafeína, fenotiazina e agentes anti-hipertensivos, bem como o consumo de café, chá, chocolate, frutas (especialmente bananas e qualquer substância contendo baunilha por 72 h antes da coleta)
- Alguns pacientes com neuroblastoma apresentam resultados positivos para anormalidade do ácido homovanílico urinário, mas não excretam quantidades aumentadas de VMA. Cerca de 20 a 32% dos pacientes com neuroblastoma não têm nenhuma elevação do VMA. Muitos exibem outras anormalidades

laboratoriais, como níveis elevados de metanefrinas, HVA ou dopamina.

ÁCIDOS GRAXOS, LIVRES

❑ Definição

- Os ácidos graxos livres são formados pela degradação das lipoproteínas e triglicerídios.
- Todos, com exceção de 2 a 5% dos ácidos graxos séricos, são esterificados. Os ácidos graxos "não esterificados" ou "livres" estão ligados às proteínas. A epinefrina, a no-repinefrina, o glucagon, o TSH e o ACTH liberam ácidos graxos livres. Os tumores que produzem esses hormônios provocam liberação de quantidades excessivas de ácidos graxos livres
- Outros nomes: ácidos graxos não esterificados (AGNE), AGL
- Valores de referência:
  - Adultos: 8 a 25 mg/dℓ ou 0,28 a 0,89 mmol/ℓ
  - Crianças (ou adultos obesos): < 31 mg/dℓ ou < 1,0 mmol/ℓ

❑ Uso

- Monitoramento do estado nutricional quando houver má absorção, inanição e nutrição parenteral prolongada
- Valiosos para diagnóstico diferencial de polineuropatia, quando há suspeita de doença de Refsum. Nesta doença, a enzima que degrada o ácido fitânico está ausente
- Detecção de feocromocitoma e tumores secretores de glucagon, tireotropina e adreno-corticotropina
- Tratamento do diabetes melito.

❑ Interpretação

Valores elevados

- DM inadequadamente controlado
- Feocromocitoma
- Hipertireoidismo
- Coreia de Huntington
- Doença de von Gierke
- Alcoolismo
- Infarto agudo do miocárdio
- Síndrome de Reye
- Aumento do ácido fitânico na:
  - Doença de Refsum
  - Síndrome de Zellweger
  - Adrenoleucodistrofia neonatal
  - β-lipoproteinemia

Valores diminuídos

- Fibrose cística (FC)
- Má absorção (acrodermatite enteropática)
- Deficiência de zinco (ácido araquidônico e ácido linoleico baixos).

❑ Limitações

- Ocorre aumento dos ácidos graxos livres em 12 a 25% dentro de 24 h no plasma refrigerado
- O exercício vigoroso, a ansiedade, a hipotermia e o jejum prolongado elevam os níveis

- A terapia com nutrição parenteral ou IV a longo prazo diminui os níveis
- O jejum prolongado ou a inanição afetam os níveis (elevação de até 3 vezes o normal).

ACTH, TESTE DE SUPRESSÃO DA SECREÇÃO HIPOFISÁRIA DE ACTH COM DEXAMETASONA

❑ Definição

- A dexametasona é um potente glicocorticoide sintético não detectado pelas determinações do cortisol sérico, urinário e salivar. A dexametasona não deve suprimir o ACTH por completo e, portanto, não deve diminuir a secreção suprarrenal de cortisol. Os testes de supressão com dexametasona são utilizados para avaliar o estado do eixo HHSR, bem como para o diagnóstico diferencial da hiperfunção suprarrenal
- Os testes de supressão com dexametasona (TSD) em baixas doses constituem testes padronizados de triagem apropriados para diferenciar pacientes com síndrome de Cushing de qualquer etiologia daqueles que não apresentam a síndrome. Princípio: se o eixo hipotálamo-hipófise estiver normal, qualquer dose suprafisiológica de dexametasona será suficiente para suprimir a secreção hipofisária de ACTH. Isso deve levar a reduções da secreção de cortisol e de suas concentrações no soro e na saliva, bem como de sua excreção na urina de 24 h. São utilizados dois protocolos principais: teste de triagem noturno de 1 mg e teste padrão de 2 mg, de 2 dias
- Os testes de supressão com altas doses baseiam-se no fato de que a secreção de ACTH na doença de Cushing é apenas relativamente resistente à inibição por retroalimentação negativa dos glicocorticoides e não é suprimida normalmente com o teste noturno de 1 mg nem com o teste com baixas doses de 2 dias. Com um aumento na dose de dexametasona de quatro a oito vezes, a secreção de ACTH pode ser suprimida na maioria dos pacientes com doença de Cushing. Por conseguinte, esse teste é usado para diferenciar pacientes com doença de Cushing (síndrome de Cushing causada pela hipersecreção hipofisária de ACTH) da maioria dos pacientes com síndrome de ACTH ectópico (síndrome de Cushing causada por tumores não hipofisários secretores de ACTH).

ADIPONECTINA

❑ Definição

- A adiponectina, um hormônio secretado exclusivamente pelo tecido adiposo, desempenha um importante papel na regulação da inflamação tecidual e sensibilidade à insulina. Alterações na concentração de adiponectina têm sido associadas à obesidade e à síndrome metabólica. Os níveis do hormônio estão inversamente correlacionados com a porcentagem de gordura corporal nos adultos, enquanto a associação em lactentes e crianças pequenas é incerta
- Valores de referência: ver Tabela 16.3.

Tabela 16.3 Valor normal para adiponectina.

Índice de massa corporal (kg/m^2)	Homens (μg/mℓ)	Mulheres (μg/mℓ)
<25	4 a 26	5 a 37
25 a 30	4 a 20	5 a 28
>30	2 a 20	4 a 22

❑ Uso

- Níveis mais elevados de adiponectina estão associados a um menor risco de diabetes melito do tipo 2 em

diversas populações, em concordância com uma relação dose-resposta.

❑ Interpretação

Valores elevados

- A adiponectina aumenta duas vezes antes de uma refeição e alcança níveis mínimos nos 60 minutos seguintes à ingestão de alimento
- Aumento de mais de duas vezes em pacientes submetidos a hemodiálise.

Valores diminuídos

- Diabetes melito tipo 2
- Obesidade e síndrome metabólica

❑ Limitações

- A adiponectina exerce alguns de seus efeitos de redução do peso por meio do cérebro. Isso se assemelha à ação da leptina, porém os dois hormônios exercem ações complementares e podem ter efeitos aditivos
- Devido às suas ações cardiometabólicas importantes, a adiponectina é uma molécula biológica de interesse para estudo como novo biomarcador emergente de doença e tam-bém como alvo para tratamento farmacológico.

Leitura sugerida

Li S, Shin HJ, Ding EL *et al*. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; 302(2):179–188.

AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

❑ Definição

- As plaquetas participam da hemostasia primária com a formação de agregados no local da lesão. As plaquetas *in vivo* são estimuladas por substâncias químicas, denominadas agonistas, ou pela sua interação com superfícies endoteliais lesionadas na presença do fator de von Willebrand e colágeno. Essas propriedades são utilizadas *in vitro* para estudar a mudança de densidade óptica quando as plaquetas sofrem agregação sob o efeito da adição de agonistas (ADP, colágeno, epinefrina, ácido araquidônico, trombina). A ristocetina é usada para avaliar a ligação ao fator de von Willebrand, refletindo-se na aglutinação das plaquetas. Os agregômetros são instrumentos ópticos que necessitam de plasma rico em plaquetas. O equipamento mais avançado pode utilizar sangue total e também tem a capacidade de avaliar a liberação de ATP pela metodologia da quimioluminescência, determinando melhor a funcionalidade das plaquetas
- Valores de referência: diminuição da densidade óptica de ≥ 65% (representada por grá ficos de ondas geradas pelo agregômetro). Os resultados também são interpretados em relação ao papel desempenhado por cada agonista na fisiologia das plaquetas. A resposta normal a vários agonistas da liberação de ATP nos ensaios de quimioluminescência é medida em nanomoles e registrada como normal ou anormal.

❑ Uso

- Os estudos de agregação plaquetária estão indicados para pacientes com diátese hemorrágica, especialmente sangramento mucocutâneo (porém sem trombocitopenia adquirida), quando há suspeita de defeito plaquetário ou doença de von Willebrand. Ao variar a quantidade do reagente ristocetina, pode-se estabelecer um diagnóstico preliminar de doença de von Willebrand subtipo 2B ou tipo plaquetário.

❑ Interpretação

Valores diminuídos

- Condições congênitas:
  - O protótipo de um defeito plaquetário grave (trombocitopatia) é a trombastenia de Glanzmann, na qual não ocorre agregação com agonistas, porém aglutinação positiva com ristocetina
  - Doença do compartimento de armazenamento da síndrome de Bernard-Soulier
  - A resposta anormal à ristocetina pode ser devida à doença de von Willebrand
- Condições adquiridas:
  - Efeitos de fármacos. Anormalidades na resposta ao ácido araquidônico refletem, na maioria dos casos, a ingestão de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs
  - Neoplasias mieloproliferativas e neoplasias de plasmócitos com níveis elevados de globulinas monoclonais
  - Uremia.

❑ Limitações

- Devido à curta viabilidade funcional das plaquetas, o ensaio precisa ser iniciado dentro de 2 h após a coleta de sangue e concluído em 4 h
- O sangue deve ser sempre mantido em temperatura ambiente
- A ativação das plaquetas durante a coleta de sangue, como punção traumática com início de coagulação, torna o ensaio inválido. Não devem ser usados tubos pneumáticos para entrega do sangue
- O sangue lipêmico ou hemolisado pode afetar a resposta das plaquetas *in vitro*.
- O teste não pode ser realizado em pacientes com trombocitopenia grave
- Os estudos de agregação plaquetária não foram padronizados para testar a "resistência" ao ácido acetilsalicílico ou clopidogrel ou hiperagregabilidade
- Os estudos de agregação plaquetária são trabalhosos e exigem técnicos experientes e altamente qualificados.

ALBUMINA, SORO

❑ Definição

- A albumina é a proteína mais importante, constituindo 55 a 65% da proteína plasmática total. Cerca de 300 a 500 g de albumina estão distribuídos pelos líquidos corporais, e o fígado de um adulto de porte médio sintetiza aproximadamente 15 g por dia. A meia-vida da albumina é de cerca de 20 dias, com degradação diária de 4% do reservatório total de albumina. A concentração sérica de albumina reflete a velocidade de síntese, a degradação e o volume de distribuição. A síntese da albumina é regulada por diversas influências, incluindo estado nutricional, pressão oncótica do soro, citocinas e hor mônios
- Valores de referência:
  - 0 a 4 meses: 2,0 a 4,5 g/dℓ
  - 4 meses a 16 anos: 3,2 a 5,2 g/dℓ
  - > 16 anos: 3,5 a 4,8 g/dℓ

❑ Uso

- Determinação do estado nutricional
- Avaliação de doença crônica
- Avaliação de doença hepática.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Desidratação

- Dieta hiperproteica.

Valores diminuídos

- Síntese diminuída pelo fígado:
  - Doença hepática aguda e crônica (p. ex., alcoolismo, cirrose, hepatite)
  - Má absorção e desnutrição
  - Jejum, desnutrição calórico-proteica
  - Amiloidose
  - Doença crônica
  - DM
  - Níveis diminuídos de hormônio do crescimento
  - Hipotireoidismo
  - Hipoadrenalismo
  - Analbuminemia genética
- Reação de fase aguda, inflamação e doenças crônicas:
  - Infecções bacterianas
  - Gamopatias monoclonais e outras neoplasias
  - Infestações parasitárias
  - Úlcera péptica
  - Imobilização prolongada
  - Doenças reumáticas
  - Doença cutânea grave
- Perda aumentada pela superfície corporal:
  - Queimaduras
  - Enteropatias relacionadas com sensibilidade a substâncias ingeridas (p. ex., sensibilidade ao glúten, doença de Crohn, colite ulcerativa)
  - Fístulas (gastrintestinais ou linfáticas)
  - Hemorragia
  - Doença renal
  - Hidratação rápida ou excessiva
  - Toracocentese ou paracentese repetida
  - Traumatismo e lesões por esmagamento
- Aumento do catabolismo:
  - Febre
  - Doença de Cushing
  - Pré-eclâmpsia
  - Disfunção da tireoide
- Expansão do volume plasmático:
  - ICC
  - Anovulatórios orais
  - Gravidez

❑ Limitações

- Na prática clínica, utiliza-se um de dois ensaios de ligação de corante – o verde de bromocresol (BCG) e o púrpura de bromocresol (BCP) – para medir os níveis de albumina, e foram identificadas diferenças sistemáticas entre esses métodos

- Os métodos com BCG estão sujeitos a interferência inespecífica pela ligação a proteínas distintas da albumina, enquanto o BCP é mais específico. Foi constatado que o BCP subestima a albumina sérica em pacientes pediátricos submetidos a hemodiálise e em pacientes com insuficiência renal crônica. As unidades de diálise crônica frequentemente têm pouca influência sobre o método
- Anticorpos antialbumina são comumente encontrados na disfunção hepática e tipicamente são do tipo IgA
- A albumina modificada por isquemia, em que a capacidade de ligação da albumina a metais está diminuída devido à exposição a eventos isquêmicos, é um marcador biológico de isquemia miocárdica.

ALCOÓIS (VOLÁTEIS, SOLVENTES)

❑ Definição

- Os alcoóis são compostos orgânicos que contêm o grupamento –OH, incluindo metanol (CH_3OH), etanol (álcool etílico; $C_2\ H_5OH$), isopropanol (álcool isopropílico) e metanol (álcool metílico). Embora a acetona (CH_3COCH_3) seja uma cetona, e não um álcool, ela é incluída nesse grupo, visto que é frequentemente detectada na mesma metodologia do teste
- Valores de referência:
  - ▼ Etanol: < 10 mg/dℓ
    - 50 mg/dℓ: inibição diminuída, leve incoordenação
    - 100 mg/dℓ: tempo de reação lento; alteração da capacidade sensorial
    - 150 mg/d ℓ : alteração do processo de pensamento; alterações da personalidade e do comportamento
    - 200 mg/dℓ: marcha cambaleante, náuseas, vômitos, confusão mental
    - 300 mg/dℓ: fala arrastada, perda sensorial, distúrbio visual
    - 400 mg/dℓ: hipotermia, hipoglicemia, controle muscular deficiente, convulsões
    - 700 mg/dℓ: perda da consciência, diminuição dos reflexos, insuficiência respiratória (também pode ocorrer com concentrações mais baixas)
  - ▼ Isopropanol (álcool isopropílico): < 10 mg/dℓ (normal); efeitos tóxicos geralmente observados com níveis de 50 a 100 mgdl
  - ▼ Metanol: < 10 mg/dℓ (normal); níveis de > 25 mg/dℓ são geralmente considerados tóxicos
  - ▼ Acetona: < 10 mg/dℓ efeitos considerados semelhantes ao etanol com níveis sanguíneos similares, porém com potência anestésica maior.

❑ Uso

- Bebida (etanol)
- Solvente e reagente
- Veículo na indústria química e farmacêutica
- Antisséptico (álcool isopropílico).

❑ Limitações

- O imunoensaio para etanol pode ter reatividade cruzada: < 1% com álcool isopropílico, metanol, etilenoglicol e acetaldeído; < 15% com *n*-propanol
- São detectadas concentrações elevadas de acetona em amostras durante a cetoacidose diabética e cetoacidose em jejum, podendo variar de 10 a 70 mg/dℓ
- Em muitos métodos de cromatografia gasosa *headspace*, ocorre coeluição de acetonitrila com acetona, levando a um resultado falso-positivo. A acetonitrila pode ser um componente de removedor de esmalte cosmético
- Foi descrito um teste positivo de etanol na urina, devido à presença de levedura na urina do paciente.

Nesses casos, foi também constatada a presença de glicose na urina.

ALDOSTERONA

❑ Definição

- Principal mineralocorticoide secretado pela zona glomerulosa da suprarrenal. O papel da aldosterona no metabolismo consiste no controle do sódio e potássio. A regulação da concentração de íons sódio regula, por sua vez, o volume de líquido. A aldosterona atua ao diminuir a excreção de sódio e ao aumentar a excreção de potássio nos rins, nas glândulas sudoríparas e glândulas salivares
- Valores de referência:
  - 8:00-10:00 h (posição sentada): 3 a 34 ng/dℓ
  - 8:00-10:00 h (em decúbito dorsal): 2 a 19 ng/dℓ
  - 16:00-18:00 h (posição sentada): 2 a 23 ng/dℓ

❑ Uso

- Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário
- Diagnóstico diferencial de distúrbios hidreletrolíticos
- Avaliação da produção suprarrenal de aldosterona.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Aldosteronismo primário
- Aldosteronismo secundário
- Síndrome de Barter
- Gravidez
- Dieta com teor muito baixo de sódio
- A aldosterona urinária também está aumentada na nefrose.

Valores diminuídos

- Hipoaldosteronismo hiporreninêmico (síndrome de Cushing)
- HSRC
- Deficiência congênita de aldosterona sintetase
- Doença de Addison
- Dieta com teor muito alto de sódio.

❑ Limitações

- Muitos fatores fisiológicos afetam a aldosterona plasmática. A postura, o aporte de sal, o uso de agentes anti-hipertensivos, o uso de esteroides, os anovulatórios orais, a idade, o estresse, o exercício, o ciclo menstrual e a gravidez podem exercer uma forte influência sobre os resultados da aldosterona
- O alcaçuz pode similar os efeitos da aldosterona, de modo que o seu uso deve ser evitado por um período de 2 semanas antes do teste.

ALFA$_1$-ANTITRIPSINA (AAT, INIBIDOR DA ALFA$_1$-TRIPSINA, INIBIDOR DA ALFA$_1$-PROTEINASE)

❑ Definição

- A AAT é um membro da família das serpinas de inibidores da protease, produzida principalmente no

fígado. Protege os pulmões de lesão causada pela enzima proteolítica, a elastase de neutrófilos. O alelo da AAT normal é o alelo M. Foram descritas mais de 100 variantes alélicas, das quais as variantes mais comuns com deficiência grave são os alelos S e Z. Constitui normalmente o principal constituinte da banda alfa-1 na eletroforese do soro de rotina. A deficiência de AAT é muito pouco identificada, com longos intervalos entre o primeiro sintoma e o estabelecimento do diagnóstico. Tipicamente, as manifestações clínicas da deficiência grave de AAT envolvem os pulmões (p. ex., enfisema de início precoce com padrão predominante basilar no exame de imagem), o fígado (p. ex., cirrose) e, raramente, a pele (p. ex., paniculite)

- Valores de referência: 88 a 174 mg/dℓ.

❑ Uso

- Pesquisa de indivíduos com distúrbios suspeitos, como doença pulmonar obstrutiva crônica familiar, enfisema, asma, bronquiectasia
- Diagnóstico de deficiência de AAT
- Diagnóstico de cirrose hepática juvenil e do adulto.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Inflamação (proteína de reação da fase aguda)
- Infecção, lesão ou necrose tecidual, doença reumática e algumas neoplasias malignas
- Administração de estrogênio (anovulatórios orais, gravidez, especialmente no terceiro trimestre).

Valores diminuídos

- Estados de deficiência (hereditários)
- Doença hepática (hepatite, colestase, cirrose ou câncer hepático)
- Enfisema pulmonar, DPOC.

❑ Limitações

- São recomendados estudos fenotípicos para confirmar a suspeita de deficiência hereditária
- Podem ser obtidos resultados falso-positivos na presença do fator reumatoide.

ALFAFETOPROTEÍNA COMO MARCADOR TUMORAL, SORO

❑ Definição

- A alfafetoproteína (AFP) é uma glicoproteína normalmente produzida durante a gestação pelo fígado fetal e saco vitelino, cuja concentração sérica está frequentemente elevada em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC). É também encontrada em alguns pacientes com câncer de testículo e de ovário
- Valores de referência: 0,6 a 6,60 ng/mℓ.

❑ Uso

- Marcador para carcinoma hepatocelular e de células germinativas (não seminoma)
- Acompanhamento de pacientes submetidos à terapia para câncer, especialmente para tumores testiculares e ovarianos e para carcinoma hepatocelular. A determinação da AFP no soro, juntamente com a gonadotropina coriônica humana sérica, constitui um esquema estabelecido de monitoramento de pacientes com câncer testicular não seminomatoso. Além disso, o monitoramento da taxa de depuração da AFP do soro após tratamento é um indicador da eficiência da terapia. Por outro lado, a taxa de crescimento de câncer progressivo pode ser monitorada por determinação seriada da concentração sérica de AFP com o decorrer do tempo
- A verificação seriada da AFP sérica constitui um teste adjuvante útil para tratamento do câncer testicular

não seminomatoso.

❑ Interpretação

- *A AFP está elevada nos seguintes distúrbios:*
  - Ataxia telangiectasia
  - Tirosinemia hereditária
  - Carcinoma hepatocelular primário
  - Teratocarcinoma
  - Câncer do trato gastrintestinal, com e sem metástases hepáticas
  - Condições hepáticas benignas, como hepatite viral aguda, hepatite ativa crônica e cirrose.

❑ Limitações

- A AFP não é recomendada como procedimento de rastreamento para a detecção de câncer na população geral. Esse ensaio é utilizado apenas como complementar no diagnóstico e no monitoramento de tumores produtores de AFP. O diagnóstico deve ser confirmado por outros exames ou procedimentos
- Os níveis séricos de AFP não estão bem correlacionados com outras características clínicas do CHC, como tamanho, estágio ou prognóstico
- Um estudo de controle de casos avaliou as características diagnósticas do nível sérico de AFP na triagem para CHC em pacientes com diferentes tipos de doença hepática crônica. Foram observadas as seguintes sensibilidades e especificidades:
  - Ponto de corte da AFP de 16 μg/ℓ (sensibilidade de 62%, especificidade de 89%)
  - Ponto de corte da AFP de 20 μg/ℓ (sensibilidade de 60%, especificidade de 91%)
  - Ponto de corte da AFP de 100 μg/ℓ (sensibilidade de 31%; especificidade de 99%)
  - Ponto de corte da AFP de 200 μg/ℓ (sensibilidade de 22%, especificidade de 99%)
- Podem ocorrer elevações falso-positivas quando houver tumores do sistema digestório ou lesão hepática (p. ex., cirrose, hepatite ou abuso de substâncias ou álcool)
- A ausência de normalização dos valores da AFP dentro de aproximadamente 1 mês após a cirurgia sugere a presença de tumor residual
- A elevação da AFP após remissão sugere recidiva do tumor; entretanto, os tumores que ori-ginalmente são produtores de AFP podem sofrer recidiva sem qualquer aumento da AFP
- A forma fucosilada da AFP sérica que está mais estreitamente relacionada com o CHC é reconhecida por uma lectina da lentilha comum (AFP-L3). A AFP-L3 é de grande utilidade no diagnóstico diferencial de indivíduos com nível sérico total de AFP de ≤ 200 ng/mℓ.

Leitura sugerida

Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM *et al*. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001; 34(4):570–575.

ALUCINÓGENOS

Ver Anfetaminas, *Cannabis sativa*.

❑ Definição

- Substâncias capazes de alterar a percepção da realidade; também conhecidas como drogas psicotomiméticas. Embora muitas substâncias (p. ex., anticolinérgicos, cocaína) possam induzir ilusões e/ou alucinações, essa classe tem a capacidade de induzir seguramente estados de percepção, sensações e pensamentos alterados
- Outros nomes:

- Cetamina: 2-(2-clorofenil)-2-(metil-amino) ciclo-hexanona
- Fenciclidina: PCP, 1-(1-fenilciclo-hexil) piperidina, “pó de anjo”, “sossega-leão”, “pílula da paz”, Sherman, T
- Dietilamida do ácido D-lisérgico (LSD): 9,10-d-N,N-dietil-6-metilergolina-8b-carboxamida, *microdots*, *window pane*

- Valores de referência: cetamina: 500 a 2.000 ng/mℓ de plasma [administração por via intravenosa]; PCP/LSD: não disponível.

Uso

- Cetamina: indução de anestesia
- Fenciclidina: sem uso clínico atual nos EUA; uso abusivo como alucinógeno
- LSD: sem uso clínico atual nos EUA; uso abusivo como alucinógeno.

Limitações

- O LSD é instável à luz, em temperatura elevada e em condições alcalinas e pode sofrer adsorção irreversível aos recipientes
- Rastreamento: são necessários testes específicos para cada droga; imunoensaio baseado em analisadores químicos automáticos que usam sangue/soro/urina
  - Cetamina
    - Não existe nenhum teste atualmente disponível por imunoensaio
    - Os procedimentos com TLC apresentam alto limite de detecção de aproximadamente 1.000 ng/mℓ
    - Ver confirmação: rapidamente detectada com extração em líquido alcalino-líquido ou fase sólida, seguida de cromatografia gasosa ou análise por CG/EM
- PCP
  - Testes disponíveis com vários fabricantes
  - Alvo; PCP
  - Limite de quantificação: 25 ng/mℓ [urina]; 2-10 ng/mℓ [sangue/soro]
  - Pouca ou nenhuma reatividade cruzada com metabólitos da PCP e reatividade cruzada variável (20 a 90%) com análogos da PCP [p. ex., TCP-1-(1-tiofeneciclohexil piperidina]
  - Pode exibir reatividade cruzada com dextrometorfano
- LSD
  - Alvo: D-LSD
  - Limite de quantificação: 0,5 ng/mℓ
  - Baixa reatividade cruzada (< 20%) com metabólitos; nenhuma reatividade cruzada com ácido lisérgico
- Confirmação: baseada em cromatografia; com frequência, há necessidade de procedimento pré-tratamento/extração da amostra
  - Cetamina [sangue/soro/urina]
    - Cromatografia gasosa
    - HPLC
    - CG/EM
    - Analito-alvo: cetamina
    - Limite de quantificação: 25 a 50 ng/mℓ
- PCP [sangue/soro/urina]
  - Cromatografia gasosa
  - HPLC

- CG/EM
- Analito-alvo: PCP
- Limite de quantificação: 10 a 50 ng/mℓ

- LSD [sangue/soro/urina]
  - CL/EM
  - CL/EM/EM
  - Analitos-alvos: D-LSD, hidroxi-LSD, 2-oxo-LSD, 2-oxo-3-hidroxi-LSD, N-desmetil-LSD
  - Limite de quantificação: 0,5 a 2 ng/mℓ
  - Múltiplos metabólitos identificados e não identificados formados, resultando em uma baixa taxa de confirmação para LSD de amostras de triagem positiva

AMILASE

❑ Definição

- As amilases são um grupo de hidrolases que degradam carboidratos complexos em fragmentos. A amilase é produzida pelo pâncreas exócrino e pelas glândulas salivares para auxiliar na digestão do amido. É também produzida pela mucosa do intestino delgado, pelos ovários, placenta, fígado e tubas uterinas
- Valores de referência: 5 a 125 U/ℓ.

❑ Uso

- Para o diagnóstico e o monitoramento da pancreatite ou outras doenças pancreáticas
- Na pesquisa de qualquer evento inflamatório intra-abdominal.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Pancreatite aguda (p. ex., alcoólica, autoimune). Os níveis urinários refletem alterações séricas com um atraso de 6 a 10 h Exacerbação aguda da pancreatite crônica
- Pancreatite aguda induzida por fármaco (p. ex., ácido aminossalicílico, azatioprina, corticosteroides, dexametasona, ácido etacrínico, etanol, furosemida, tiazidas, mercaptopurina, fenformina, triancinolona)
- Interferência metodológica induzida por fármacos (p. ex., pancreozimina [contém amilase], sais de cloreto e fluoreto [aumentam a atividade da amilase], soro lipêmico [métodos turbidimétricos]
- Obstrução do ducto pancreático por:
  - Cálculo ou carcinoma
    - Espasmo do esfíncter da ampola hepatopancreática (esfíncter de Oddi) induzido por fármacos (p. ex., opiáceos, codeína, metilcolina, colinérgicos, clorotiazida), alcançando níveis 2 a 15 vezes a normalidade
    - Obstrução parcial + estimulação por fármacos
  - Doença do trato biliar
  - Obstrução do ducto colédoco
  - Colecistite aguda
- Complicações da pancreatite (pseudocisto, ascite, abscesso)
- Traumatismo pancreático (lesão abdominal, após CPRE)
- Alteração da permeabilidade do sistema digestório:
  - Doença intestinal isquêmica ou perfuração franca
  - Ruptura de esôfago
  - Úlcera péptica perfurada ou penetrante

- Pós-operatório de cirurgia abdominal superior, especialmente gastrectomia parcial (≤ 2 vezes o normal em um terço dos pacientes)
- Consumo ou intoxicação aguda de álcool
- Doença das glândulas salivares (caxumba, inflamação supurativa, obstrução de ducto devido a cálculo, radiação)
- Tumores malignos (especialmente pâncreas, pulmão, ovário e esôfago; bem como mama e cólon); habitualmente > 25 vezes o limite superior de referência, que é raramente observado na pancreatite
- Insuficiência renal avançada; valores frequentemente elevados, mesmo na ausência de pancreatite
- Macroamilasemia
- Outras condições, como doença hepática crônica (p. ex., cirrose; ≤ 2 vezes o normal), queimaduras, gravidez (incluindo ruptura de gravidez tubária), cisto ovariano, cetoacidose diabética, cirurgia torácica recente, mioglobinúria, presença de proteínas do mieloma, alguns casos de sangramento intracraniano (mecanismo desconhecido), ruptura esplênica, aneurisma dissecante
- Foi sugerido que um nível de > 1.000 unidades Somogyi é habitualmente devido a lesões passíveis de correção cirúrgica (mais frequentemente cálculos na árvore biliar), em que o pâncreas é negativo ou só apresenta edema; entretanto, níveis de 200 a 500 unidades estão habitualmente associados a lesões pancreáticas que não podem ser cirurgicamente corrigidas (p. ex., pancreatite hemorrágica, necrose do pâncreas)
- Um aumento da amilase sérica com baixos níveis urinários de amilase pode ser observado na insuficiência renal e na macroamilasemia. Níveis séricos de amilase de ≤ 4 vezes o normal na doença renal só ocorrem quando a depuração de creatinina é de < 50 ml/min, devido à isoamilase pancreática ou salivar; entretanto, os níveis raramente são superiores a quatro vezes o normal na ausência de pancreatite aguda.

Valores diminuídos

- Destruição extensa e pronunciada do pâncreas (p. ex., pancreatite fulminante aguda, pancreatite crônica avançada, fibrose cística avançada). Os níveis diminuídos são clinicamente significativos apenas em casos esporádicos de pancreatite fulminante
- Lesão hepática grave (p. ex., hepatite, intoxicação, toxemia da gravidez, tireotoxicose grave, queimaduras graves)
- Interferência metodológica por fármacos (p. ex., o citrato e o oxalato diminuem a atividade da amilase em virtude de sua ligação aos íons cálcio)
  - Normal: 1 a 5%
  - Macroamilasemia: < 1%; muito útil para esse diagnóstico
  - Pancreatite aguda: > 5%; uso atualmente desencorajado para esse diagnóstico
- Razão de depuração amilase:creatinina = (amilase urinária/amilase sérica) (creatinina sérica/creatinina urinária) × 100.

Valores normais

- Pancreatite crônica recidivante
- Pacientes com hipertrigliceridemia (interferência técnica no teste)
- Frequentemente normal na pancreatite alcoólica aguda

❑ Limitações

- Constituída por tipos pancreáticos e salivares de isoamilases diferenciadas por várias metodologias; as etiologias não pancreáticas quase sempre são salivares; ambos os tipos podem estar elevados na insuficiência renal
- Uma elevação dos níveis séricos totais deα-amilase não indica especificamente um distúrbio pancreático, visto que a enzima é produzida pelas glândulas salivares, mucosa do intestino delgado, ovários, placenta, fígado e revestimento das tubas uterinas

- Os resultados da amilase pancreática podem estar elevados em pacientes com macroa-milase. Essa amilase pancreática elevada não é diagnóstica de pancreatite. Com o uso dos valores da lipase sérica e da amilase urinária, é possível determinar a presença ou ausência de macroamilase.

AMILASE, URINA (RAZÃO DE DEPURAÇÃO [CLEARANCE] DA AMILASE/CREATININA [ALCR])

❑ Definição

- Razão entre a amilase e a creatinina no soro na urina. Também designada como fração de excreção da amilase. A ALCR é calculada da seguinte maneira: amilase urinária amilase sérica

$$\frac{\text{amilase urinária}}{\text{amilase sérica}} \times \frac{\text{creatinina sérica}}{\text{creatinina urinária}} \times 100$$

- Valores de referência:
  - ▼ Amilase urinária: 1 a 17 U/hora
  - ▼ ALCR: 1 a 4%.

❑ Uso

- Diagnóstico diferencial de pancreatite
- Diagnóstico de pseudocisto do pâncreas, em que a amilase urinária pode permanecer elevada por várias semanas após a normalização do nível sérico de amilase, depois de um episódio de pancreatite aguda.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Pancreatite (> 6%)
- CAD
- Insuficiência renal
- Perfuração duodenal
- Grandes doses de corticosteroides
- Câncer pancreático
- Mieloma e doença da cadeia leve

Valores diminuídos

- Macroamilasemia

❑ Limitações

- A macroamilasemia caracteriza-se por níveis séricos altos de amilase, porém com amilase urinária normal. A ALCR permanece útil para o diagnóstico de macroamilasemia. Na macroamilasemia, a depuração está muito baixa.

AMINOTRANSFERASES (AST, ALT)

❑ Definição

- A aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT) são membros da família de enzimas transaminases, que estão amplamente distribuídas nas células de todo o corpo. A AST é encontrada principalmente no coração, no fígado, no músculo esquelético e nos rins, enquanto a ALT ocorre principalmente no fígado e nos rins, com menores quantidades no coração e no músculo esquelético. As atividades da AST e da ALT no fígado correspondem, respectivamente, a cerca de 7.000 e 3.000 vezes

a sua atividade no soro

- Valores de referência:
  - AST:
    - Até 1 ano de idade: 30 a 80 U/l
    - Mais de 1 ano de idade: 10 a 40 U/l
  - ALT:
    - Até 1 ano de idade: 5 a 50 U/l
    - Mais de 1 ano de idade: 10 a 40 U/l

❑ Uso

- Testes mais sensíveis para lesão hepatocelular aguda (p. ex., viral, por fármacos); precedem a elevação da bilirrubina sérica em aproximadamente 1 semana.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Lesão hepatocelular, necrose dos hepatócitos ou lesão de qualquer causa
- Hepatite alcoólica (AST > ALT)
- Hepatite viral e crônica (AST > ALT)
- Hepatite aguda no estágio inicial: a AST está habitualmente mais elevada no início; entretanto, dentro de 48 h, a ALT está, em geral, mais elevada
- Níveis de AST de 500 U/ℓ sugerem lesão hepatocelular aguda; raramente > 500 U/ℓ na icterícia obstrutiva, cirrose, hepatite viral, AIDS e doença hepática alcoólica
- Hepatite viral fulminante aguda: Pode-se observar uma elevação abrupta da AST (raramente > 4.000 UI/ℓ), que declina mais lentamente; testes sorológicos positivos e lesão química aguda
- Na insuficiência cardíaca congestiva, nas arritmias, na sepse e na hemorragia GI, os níveis de AST alcançam um pico de 1.000 a 9.000 U/ℓ, com declínio de 50% dentro de 3 dias e para < 100 U/ℓ em 1 semana, sugerindo fígado de choque com necrose centrolobular. Os níveis séricos de bilirrubina e de ALP refletem a doença subjacente
- Traumatismo do músculo esquelético ou cardíaco
- Insuficiência cardíaca aguda (AST > ALT)
- Exercício intenso, queimaduras, intermação
- Hipotireoidismo
- Lesão hepática induzida por fármacos ou drogas
- Obstrução aguda do ducto biliar devido a cálculo. A rápida elevação da AST e da ALT para níveis muito altos (p. ex., > 600 U/ℓ e, com frequência, > 2.000 U/ℓ), seguida de queda aguda em 12 a 72 h, é considerada típica.

Valores diminuídos

- Azotemia
- Diálise renal crônica
- Estados de deficiência de fosfato de piridoxal (p. ex., desnutrição, gravidez, doença he-pática alcoólica).

❑ Limitações

- A meia-vida da AST é de 18 h, e a da ALT, de 48 h
- O paciente raramente é assintomático com níveis de ALT e de AST de > 1.000 U/ℓ
- Um nível de AST > 10 vezes o normal indica lesão hepatocelular aguda; entretanto, ele-vações menos acentuadas são inespecíficas e podem ocorrer em praticamente qualquer forma de lesão hepática
- Aumentos de ≤ 8 vezes o limite superior da normalidade são inespecíficos, podendo ser observados em

qualquer distúrbio hepático

- Os níveis raramente aumentam para > 500 U/ℓ (habitualmente < 200 U/ℓ) na icterícia pós-hepática, AIDS, cirrose e hepatite viral
- Em geral, presença de níveis de < 50 U/ℓ na esteatose hepática
- Menos de 100 U/ℓ na cirrose alcoólica; os níveis de ALT estão normais em 50%, e os de AST em 25% desses casos
- Menos de 150 U/ℓ na hepatite alcoólica (os níveis podem estar mais elevados se o paciente tiver *delirium tremens*)
- Menos de 200 U/ℓ em aproximadamente 50% dos pacientes com cirrose, doença hepática metastática, linfoma e leucemia
- A presença de valores normais pode não excluir uma doença hepática: a ALT está normal em 50% e a AST em 25% dos casos de cirrose alcoólica
- O grau de elevação tem pouco valor prognóstico
- Determinações seriadas refletem a atividade clínica da doença hepática. O aumento persistente pode indicar hepatite crônica
- Uma elevação discreta da AST e ALT (habitualmente < 500 U/ℓ) com aumento da ALP de mais de 3 vezes o normal indica icterícia colestática, porém elevações mais pronunciadas da AST e da ALT (especialmente > 1.000 U/ℓ) com aumento da ALP de menos de 3 vezes o normal indicam icterícia hepatocelular
- O rápido declínio da AST e da ALP constitui um sinal de recuperação da doença; en-tretanto, na hepatite fulminante aguda, pode representar uma perda de hepatócitos e prognóstico reservado
- Existe pouca correlação entre a concentração elevada e a extensão da necrose dos hepatócitos, com pouco valor prognóstico
- Embora a AST, a ALT e a bilirrubina sejam mais características da hepatite aguda, elas constituem marcadores não confiáveis da gravidade da lesão
- A ALT exibe uma variação de 45% durante o dia; os valores mais altos ocorrem à tarde, e os mais baixos, à noite. Tanto a AST quanto a ALT têm uma variação de 10 a 30% de um dia para outro. Os níveis de AST são 15% mais altos em homens afrodescendentes.

AMNIOCENTESE

Ver Exames Pré-natais.

AMÔNIA (NH_3 SANGUÍNEA, NH_3, NH_4)

❑ Definição

- A amônia origina-se principalmente da degradação das proteínas. A maior parte da amônia no sangue provém do intestino, onde as bactérias colônicas utilizam ureases para decomposição da ureia em amônia e CO_2. Oitenta e cinco por cento do sangue do intestino seguem o seu fluxo diretamente para o fígado pela veia porta, e 85% da amônia são convertidos de volta em ureia e excretados pelos rins e pelo cólon. O *Helicobacter pylori* no estômago parece constituir uma importante fonte de amônia em pacientes com cirrose
- Valores de referência: < 50 µmol/ℓ.

❑ Uso

- No diagnóstico de encefalopatia hepática e coma hepático, nos estágios terminais da cirrose hepática, insuficiência hepática, necrose aguda e subaguda e síndrome de Reye. A hiperamonemia em lactentes pode ser um indicador de deficiências hereditárias na via metabólica do ciclo da ureia

- A amônia deve ser determinada em casos inexplicados de letargia e vômitos, encefalopatia ou em todo recém-nascido com deterioração neurológica inexplicável
- Não tem utilidade na avaliação do grau de disfunção (p. ex., na síndrome de Reye, a função hepática melhora, e o nível de amônia diminui, até mesmo em pacientes que acabam morrendo desses distúrbios).

❑ Interpretação

Valores elevados

- Certos erros inatos do metabolismo (p. ex., defeitos no ciclo da ureia, defeitos de ácidos orgânicos)
- Hiperamonemia transitória no recém-nascido; etiologia desconhecida; pode comportar risco de vida nas primeiras 48 h
- Pode ocorrer em todo paciente com doença hepática grave (p. ex., necrose hepática aguda, cirrose terminal e após anastomose portocava). Nível aumentado na maioria dos casos de coma hepático, porém exibe pouca correlação com o grau de encefalopatia. A sua dosagem não é útil na doença hepática conhecida, mas pode ter utilidade na encefalopatia de etiologia desconhecida
- Crianças moribundas: elevações moderadas ($\leq$ 300 μmol/ℓ) sem ser diagnósticas de doença específica
- Infecção do trato GU com distensão e estase
- Ureterossigmoidostomia
- Alguns distúrbios hematológicos, incluindo leucemia aguda e após transplante de medula óssea
- Nutrição parenteral total
- Tabagismo, exercício, terapia com ácido valproico.

Valores diminuídos

- Hiperornitinemia (deficiência da atividade da ornitina aminotransferase) com atrofia convoluta da coroide e retina.

❑ Limitações

- A amônia atmosférica pode causar resultados falsamente elevados
- A presença de íons amônio em anticoagulantes pode produzir resultados falsamente elevados
- Os níveis de amônia nem sempre estão elevados em todos os pacientes com distúrbios do ciclo da ureia
- Uma dieta hiperproteica pode causar níveis elevados
- Os níveis de amônia também podem estar elevados na hemorragia GI
- A amônia aumenta devido ao metabolismo celular: 20% em 1 h e 100% em torno de 2 h
- A aplicação prolongada de torniquete pode elevar falsamente os níveis sanguíneos de amônia.

AMOSTRA DE SANGUE FETAL (COLETA PERCUTÂNEA DE AMOSTRA DE SANGUE UMBILICAL, CORDOCENTESE)

Ver Exames Pré-natais.

AMOSTRA DE VILOSIDADES CORIÔNICAS

Ver Exames Pré-natais.

ANTICORPOS ANTIGLIADINA (DESAMINADA), IgG E IgA

❑ Definição

- O ensaio para anticorpo antigliadina desaminada (DGP) baseado no ELISA é um teste mais útil no diagnóstico da doença celíaca do que os ensaios para anticorpo antigliadina nativa. Os ensaios para DGP parecem ser equivalentes à transglutaminase tecidual – IgA (IgA anti-tTG), porém não são superiores; entretanto, a DGP pode ter benefício aditivo na triagem da doença celíaca, visto que a combinação dos dois testes pode aumentar a sensibilidade, sem, na verdade, diminuir a especificidade. O teste da DGP também pode ser benéfico em circunstâncias nas quais os resultados da TTG são indeterminados. Além disso, entre crianças pequenas, parece surgir antes da TTG e desaparece mais rapidamente no contexto da retirada de glúten
- Outros nomes: DGP, IgA e IgG antigliadina
- Valores de referência:
  - Negativo: ≤ 19 unidades
  - Fracamente positivo: 20 a 30 unidades
  - Positivo: ≥ 31 unidades

❑ Uso

- Para avaliação inicial da doença celíaca na população com deficiência de IgA
- Monitoramento da resposta à terapia dietética
- Quando o teste da IgA anti-tTG está normal em pacientes com atrofia vilosa
- Pacientes com alta probabilidade pré-teste de doença celíaca, porém com IgA anti-tTG negativa: orientação da decisão sobre a necessidade de endoscopia e biopsia.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Doença celíaca
- Dermatite herpetiforme

❑ Limitações

- A biopsia da parte proximal do intestino delgado está indicada para confirmar o diagnóstico de doença celíaca em paciente com teste(s) sorológico(s) positivo(s) para anti-corpos contra a TTG ou a gliadina desaminada. Recomenda-se a obtenção de múltiplas amostras de tecido na biopsia para evitar uma histologia falso-negativa em pacientes com doença focal
- Os níveis de anticorpos contra peptídios de TTG e gliadina desaminada declinam lentamente em pacientes tratados com dieta isenta de glúten, e pode-se repetir o teste sorológico para avaliar a resposta ao tratamento. Em um paciente típico, pode ser necessário um período de até 1 ano para a normalização dos resultados. Resultados persistentemente elevados sugerem pouca adesão do paciente à dieta isenta de glúten.

ANÁLISE DE VARIANTES DE HEMOGLOBINA

❑ Definição

- A análise de variantes de hemoglobina (Hb) é um processo de separação usado para identificar formas normais e anormais de Hb. A HbA é a principal forma de Hb no adulto normal. A Hb F (fetal) é a principal Hb encontrada no feto, e o restante consiste em HbA_2. Foram identificadas aproximadamente 800 formas mutantes de hemoglobina. Algumas são assintomáticas, especialmente em heterozigotos. Outras podem causar efeitos mórbidos importantes, especialmente em homozigotos. As globinas encontradas em diferentes hemoglobinas durante a vida fetal e adulta são indicadas por letras gregas: α, β, γ e δ. Variações na composição de aminoácidos das cadeias de globina causam as hemoglobinopatias
- Valores de referência: Nos adultos saudáveis, 95 a 98% da Hb total consistem em HbA (α2 β2), 2 a 3%

são constituídos pela HbA_2 (α2 δ2), e 0,8 a 2,0% consistem Hb fetal (Hb F) (α2 γ2). Observe que os valores de referência são diferentes em indivíduos com menos de 1 ano de idade. Ver Tabela 16.4.

Tabela 16.4 Valores normais para variantes de hemoglobina de acordo com a idade.

Idade	Hb F (%)	HbA_2 (%)	HbA (%)
0 a 30 dias	61 a 81	< 1,3	19 a 39
1 mês	46 a 67	< 1,3	33 a 54
2 meses	29 a 61	< 1,9	39 a 71
3 meses	15 a 56	< 3,0	44 a 85
4 meses	9,4 a 29	2,0 a 2,8	68 a 89
5 meses	2,3 a 22	2,1 a 3,1	75 a 96
6 meses	2,7 a 13	2,1 a 3,1	84 a 96
8 meses	2,3 a 12	1,9 a 3,5	84 a 96
10 meses	1,5 a 5,0	2,0 a 3,3	92 a 97
12 meses	1,3 a 5,0	2,0 a 3,3	92 a 97
> 1 ano	< 2%	1,5 a 3,5	96 a 100

❑ Uso

- Avaliar um teste de triagem positivo para afoiçamento, a fim de diferenciar o traço falciforme da doença falciforme
- Quando há alta suspeita clínica, e as informações hematológicas e genéticas preliminares apontam para uma hemoglobinopatia, justifica-se uma investigação para estabelecer o diagnóstico definitivo de Hb anormal. Esse diagnóstico irá:
  - Auxiliar no diagnóstico de talassemia, especialmente em pacientes com história familiar positiva do distúrbio
  - Avaliar a anemia hemolítica Coombs negativa de causa desconhecida
- A determinação da HbA2 e da HB F tem grande valor clínico no diagnóstico, bem como na caracterização de algumas variantes estruturais da Hb e outras hemoglobinopatias
- A obtenção de um nível aumentado de HbA2 é considerada o aspecto diagnóstico mais característico do traço β-talassêmico e constitui um teste essencial nos programas de triagem para prevenção da β-talassemia
- A hemoglobina A2 prime é uma variante de Hb de cadeia delta, que ocorre em uma pequena porcentagem de indivíduos de ancestralidade africana. Na HPLC (CLAE), a HbA_2 prime situa-se na janela da Hb S, porém o seu tempo de retenção difere daquele da Hb S. Quando se quantifica a HbA_2 para o diagnóstico de heterozigosidade para β-talassemia, é essencial considerar a A_2 e a A_2 prime juntas para obter uma "HbA_2 total"
- Existem dois métodos usados para triagem de variantes de Hb:
  - A HPLC (CLAE) é usada como principal ferramenta de triagem, visto que quantifica rapidamente a HbA, a HbA_2 e a Hb F; além disso, identifica de modo presuntivo três das variantes mais comuns de Hb observadas na América do Norte: a Hb S, a Hb C e a Hb D. Todas as outras variantes serão assinaladas e precisam ser identificadas por eletroforese da hemoglobina (EH)
  - A EH alcalina e ácida é usada para investigar todo o conjunto de variantes de Hb. Um método prático para a EH consiste em acetato de celulose em pH alcalino. As moléculas de Hb em solução alcalina apresentam uma carga negativa efetiva e migram para o ânodo. O método separa a HbA, HbA_2, Hb S,

Hb F e Hb C. A eletroforese em gel de ágar citrato em pH ácido separa as variantes de hemoglobina que migram juntas no acetato de celulose: Hb S da Hb D e Hb G, e Hb C da Hb E e Hb O. Muitas das formas de hemoglobina de diferenciação difícil por EH em gel podem ser diferenciadas pela HPLC (CLAE). Por exemplo, na eletroforese em gel, é difícil distinguir a HbA_2 da Hb C, visto que ambas migram juntas. A HPLC possibilita a quantificação da HbA_2 quando houver Hb C. Os dois métodos se complementam

▼ Todas as variantes de Hb que não são diagnosticadas por esses dois métodos exigem testes adicionais com espectroscopia de massa, focalização isoelétrica capilar ou sequenciamento de fragmentos de DNA produzidos por PCR.

❑ Interpretação

Valores elevados

- HbA2: anemia megaloblástica, β-talassemias
- Hb F: anemia aplásica adquirida, persistência hereditária da Hb fetal, hipertireoidismo, extravasamento de sangue fetal na circulação materna, leucemia (aguda ou crônica), neoplasias mieloproliferativas, doença falciforme, talassemias, substituições de cadeia β
- Hb C (segunda variante mais comum nos EUA)
- Hb D (hemoglobinopatia que também pode ser encontrada em combinação com Hb S ou talassemia)
- Hb E
- Hb S (traço ou doença falciforme).

Valores diminuídos da HbA_2

- α-talassemia
- Eritroleucemia
- Anemia ferropriva (não tratada)
- Anemia sideroblástica.

❑ Limitações

- Os níveis de HbA_2 e de Hb F devem ser considerados juntamente com a história familiar e os dados laboratoriais, incluindo nível sérico de ferro, CTLF, ferritina, morfologia dos eritrócitos, hemoglobina, Ht e VCM
- As transfusões sanguíneas podem obscurecer ou diluir temporariamente a Hb anormal
- Na HPLC, quando a HbA 2 excede 10%, deve-se investigar a presença de Hb E ou de outra Hb com resolução semelhante
- A quantificação das hemoglobinas é efetuada, de modo ideal, depois de 1 ano de idade
- A Hb Lepore origina-se de um *crossing over* desigual e de um evento de recombinação entre os genes das globinas δ e β adjacentes. A Hb resultante exibe a mobilidade da Hb S na eletroforese alcalina e da HbA na eletroforese ácida
- A Hb H é composta de um tetrâmero de cadeias β normais, resultando em acentuada redução da produção de cadeias α. A Hb H em pH alcalino apresenta uma mobilidade muito mais rápida que a da HbA. (A doença da Hb H constitui uma forma grave de α talassemia, com apenas uma cadeia α.)

ANDROSTENEDIONA, SORO

❑ Definição

- A androstenediona, também conhecida como 4-androstenediona, é um hormônio esteroide de 19 carbonos, produzido pelas glândulas suprarrenais e pelas gônadas (testículos, bem como ovários) como etapa

intermediária na via bioquímica que produz o androgênio testosterona e os estrogênios estrona e estradiol. Trata-se de um importante androgênio suprarrenal no soro

- Valores de referência: 0,0 a 4,4 ng/mℓ (ver Tabela 16.5).

Tabela 16.5 Valores de referência para a androstenediona sérica.

Idade/estágio de Tanner	Sexo feminino (ng/mℓ)	Sexo masculino (ng/mℓ)
7 a 9 anos	0,0 a 0,9	0,0 a 0,8
10 a 11 anos	0,0 a 3,0	0,0 a 1,3
12 a 13 anos	0,4 a 3,4	0,0 a 1,6
14 a 15 anos	0,7 a 4,3	0,4 a 2,9
16 a 17 anos	0,9 a 4,1	1,1 a 3,1
18 a 40 anos	0,5 a 4,3	0,9 a 2,9
≥41 anos	0,4 a 2,7	0,8 a 2,2
Mulheres pós-menopausa	< 1,0	
Estágio de Tanner I	< 1,6	< 0,9
Estágio de Tanner II	< 2,2	< 1,4
Estágio de Tanner III	0,6 a 4,4	< 2,6
Estágio de Tanner IV a V	0,9 a 3,8	1,0 a 3,0

❑ Uso

- Diagnóstico de virilismo e hirsutismo
- Suspeita de uso abusivo de esteroides anabólicos.

❑ Interpretação

Valores elevados

- CAD causada pela deficiência de 21-hidroxilase; um aumento acentuado é suprimido para níveis normais mediante terapia com glicocorticoides adequados
    - ▼ Os níveis suprimidos refletem a adequação do controle terapêutico
    - ▼ A androstenediona pode ser superior à 17-hidroxiprogesterona para monitoramento da terapia, visto que sofre variação diurna mínima, exibe uma melhor correlação com a excreção urinária de 17-cetosteroides, e os níveis plasmáticos não são imediatamente afetados por uma dose de glicocorticoides
- Tumores suprarrenais
- Doença de Cushing
- Doença dos ovários policísticos.

Valores diminuídos

- Doença de Addison
- Qualquer condição que provoque insuficiência suprarrenal ou gonádica parcial ou completa.

ANFETAMINAS

❑ Definição

- Aminas simpaticomiméticas com atividade estimulante no sistema nervoso central
- Outros nomes: anfetamina (Adderall TM, Dexedrine™, Benzedrine™, *bennies*), metanfetamina (Desoxyn, "ice", "speed", "metch"), *ecstasy* (3,4-metilenodioximetanfetamina; MDMA), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioxietilanfetamina (MDEA, MDE, "Eve"), pseudoefedrina, efedrina, fentermina, metilfenidato (ritalina)
- Outras aminas psicotrópicas incluem a 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina, a*p*-metoxianfetamina (PMA), a *p*-metoximetanfetamina (PMMA). Em geral, essas aminas não são detectadas em testes de triagem e podem não ser relatadas em testes de confirmação, a não ser que sejam especificamente solicitadas
- Outras substâncias que são metabolizadas a metanfetamina/anfetamina incluem: benzfetamina, clobenzorex, famprofazona, femetilina, femproporex.

❑ Uso

- Supressores do apetite
- Estimulantes do humor (psicotrópicos)
- Tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade
- Descongestionantes nasais, broncodilatadores.

❑ Limitações

- Triagem [urina]: imunoensaio em analisadores químicos automatizados
  - Anfetamina: Geralmente não fornece resultados positivos para L-anfetamina, MDA, MDMA, efedrina, fentermina
  - Ecstasy: O analito-alvo da maioria dos imunoensaios é MDMA. A triagem não fornece resultados positivos para D/L-anfetamina, D/L-metanfetamina, fentermina, efedrina, pseudoefedrina, PMA, PMMA
- Triagem [soro]: ELISA
  - Analito-alvo: D-anfetamina. Não fornece resultados positivos com L-anfetamina, L-metanfetamina, fenilpropanolamina, MDMA, MDE
  - Pode produzir resultados positivos com MDA
- Confirmação [soro/urina]:
  - Tipicamente, as técnicas de confirmação não diferenciam as formas D e L da anfetamina e metanfetamina.

ANGIOTENSINA II

❑ Definição

- A angiotensina II é o produto biologicamente ativo do sistema renina-angiotensina. Trata-se de um oligopeptídio de oito aminoácidos, que atua como poderoso vasoconstritor fisiológico. A concentração de ECA apresenta-se mais elevada nos pulmões, e acreditava-se que a maior parte da produção de angiotensina II ocorria na circulação pulmonar. Entretanto, hoje em dia, já está bem definido que a ECA é produzida no endotélio vascular de muitos tecidos; por conseguinte, a angiotensina II pode ser sintetizada em uma variedade de locais, incluindo os rins, o endotélio vascular, as glândulas suprarrenais e o cérebro
- Vias enzimáticas alternativas que não envolvem a ECA podem contribuir para a produção de angiotensina II. A angiotensina II liga-se a seus receptores específicos e exerce seus efeitos no cérebro, nos rins, nas glândulas suprarrenais, na parede vascular e no coração. As ações da angiotensina II circulante contribuem para a hipertensão. Isso pode influenciar indiretamente a função cardíaca, independente de qualquer efeito direto sobre o coração e o miocárdio
- A angiotensina II circulante promove a reabsorção de sódio e de água, aumentando o volume de líquido intravascular, o que, por sua vez, aumenta a pré-carga cardíaca e, portanto, o volume sistólico. A

angiotensina II circulante provoca vasoconstrição arteriolar sistêmica, aumentando, assim, a resistência vascular e a pós-carga cardíaca. A angiotensina II também afeta o sistema nervoso autônomo, estimulando o sistema nervoso simpático e reduzindo a atividade vagal. Essas ações são orientadas para manter a pressão arterial quando o sistema renina-angiotensina é ativado pela depleção efetiva de volume

- Valores de referência: 10 a 60 pg/mℓ.

❑ Uso

- Avaliação da hipertensão.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipertensão
- Tumor renal justaglomerular secretor de renina
- Depleção de volume
- ICC

Valores diminuídos

- Pacientes anéfricos
- Aldosteronismo primário
- Síndrome de Cushing

❑ Limitações

- Os pacientes devem consumir uma dieta com teor normal de sódio e permanecer em decúbito dorsal por 30 min antes da coleta da amostra
- Como apresenta uma sobrevida curta no plasma (meia-vida de 5 min) e é degradada em peptídios inativos, o plasma deve ser separado e congelado imediatamente.

ANTIARRÍTMICOS

Ver Fármacos Cardiovasculares.

ANTIBIÓTICOS

❑ Definição

- Os antibióticos são substâncias que destroem ou que inibem o crescimento dos microrganismos. Os antibióticos consistem em grupos químicos como betalactâmicos, polienos, macrolídios, tetraciclinas, aminoglicosídios e sulfonamidas. Os nomes incluem amicacina, cloranfenicol, gentamicina, canamicina, estreptomicina, tobramicina e vancomicina
- Níveis terapêuticos normais (e tóxicos): ver Tabela 16.6.

Tabela 16.6 Concentrações séricas terapêuticas e tóxicas de antibióticos.

	Concentração terapêutica (μg/mℓ)	Nível potencialmente tóxico (μg/mℓ)
Amicacina		
Máximo	15 a 25	> 30
Mínimo	2 a 5	> 8
Cloranfenicol		

Máximo	10 a 20	25
Mínimo	5 a 10	15
Gentamicina		
Máximo	5 a 10	12
Mínimo	0,5 a 2	> 2
Canamicina		
Máximo	20 a 25	
Mínimo	5 a 10	
Netilmicina		
Máximo	4 a 8	8
Mínimo	1 a 2	2
Estreptomicina		
Máximo	5 a 20	40
Mínimo	< 5	40
Tobramicina		
Máximo	5 a 10	12
Mínimo	0,5 a 2	> 2
SMX/TMP		
Máximo (TMP)	4 a 8	8
Mínimo (SMX)	1 a 2	> 2
Vancomicina		
Máximo (não recomendado)	30 a 40	> 80
Mínimo	5 a 10 >	20

❑ **Uso**

- Prevenção e tratamento de infecções causadas por bactérias.

❑ **Limitações**

- Os testes devem ser realizados com soro ou plasma
- Concentrações máximas: coletar amostras 30 a 120 min após o término da infusão (dependendo do fármaco e da via)
- Concentrações mínimas: coletar a amostra 5 a 90 min antes da próxima infusão (depen-dendo do fármaco)
- Metodologias do teste: imunoensaio (p. ex., polarização com fluorescência) ou HPLC
- *As amostras devem ser congeladas* para a estreptomicina e a anfotericina B
- As amostras precisam ser protegidas da luz para a trimetoprima e a anfotericina
- Amostras inaceitáveis:
    - ▼ Hemolisadas
    - ▼ Tubos de coleta com aditivos como separador de soro, citrato, oxalato ou fluoreto
- A trimetoprima pode ser detectada na urina em triagens toxicológicas gerais utilizando a CG/EM.

ANTICOAGULANTE LÚPICO

❑ Definição

- Os anticoagulantes lúpicos são autoanticorpos IgG ou IgM heterogêneos, que inibem ensaios da coagulação sanguínea dependentes de fosfolipídio. Como o fosfolipídio é essencial para várias etapas da cascata da coagulação, a existência de anticoagulantes lúpicos pode prolongar vários tempos de coagulação dependentes de fosfolipídio, como TTP, TP e o tempo do veneno de víbora de Russell diluído (TVVRd, ver p. 1046).

❑ Uso

- Nenhum dos exames mencionados na discussão de Definição é sensível o suficiente para detectar todos os anticoagulantes lúpicos; por conseguinte, são necessários dois exames de triagem para que descartar a possibilidade de existência de anticoagulantes lúpicos
- Os exames de triagem mais comumente solicitados são o TP (diluição de 1:100) e o TVVRd. (O tempo de coagulação com caulim ou sílica micronizada não é mais usado.) Um resultado positivo (prolongamento do TP diluído ou do TVVRd) exige confirmação por acréscimo de excesso de fosfolipídio ao exame.

❑ Interpretação

- A normalização do tempo de coagulação em um dos testes confirma a existência de anticoagulantes lúpicos, porém exige a repetição dos testes em 12 semanas, visto que o LA representa, com frequência, um fenômeno temporário (Figura 16.1).

❑ Limitações

- Existe uma considerável variação entre laboratórios no desempenho dos ensaios para anticoagulantes lúpicos, especialmente o TVVRd. Em levantamentos recentes, houve detecção falso-positiva de anticoagulantes lúpicos em 24% das amostras e resultado falso-negativo de 18,5% nos centros que participaram
  - ▼ Um dos fatores que podem contribuir para a obtenção de um resultado falso-positivo é a contaminação com heparina
  - ▼ Variáveis pré-analíticas, como preparação inadequada do plasma, podem levar a resultados falso-negativos, devido à contaminação com plaquetas
- Recomenda-se que a avaliação para anticoagulantes lúpicos não seja realizada enquanto o paciente estiver em uso de anticoagulantes orais, se possível (ver Figura 16.1).

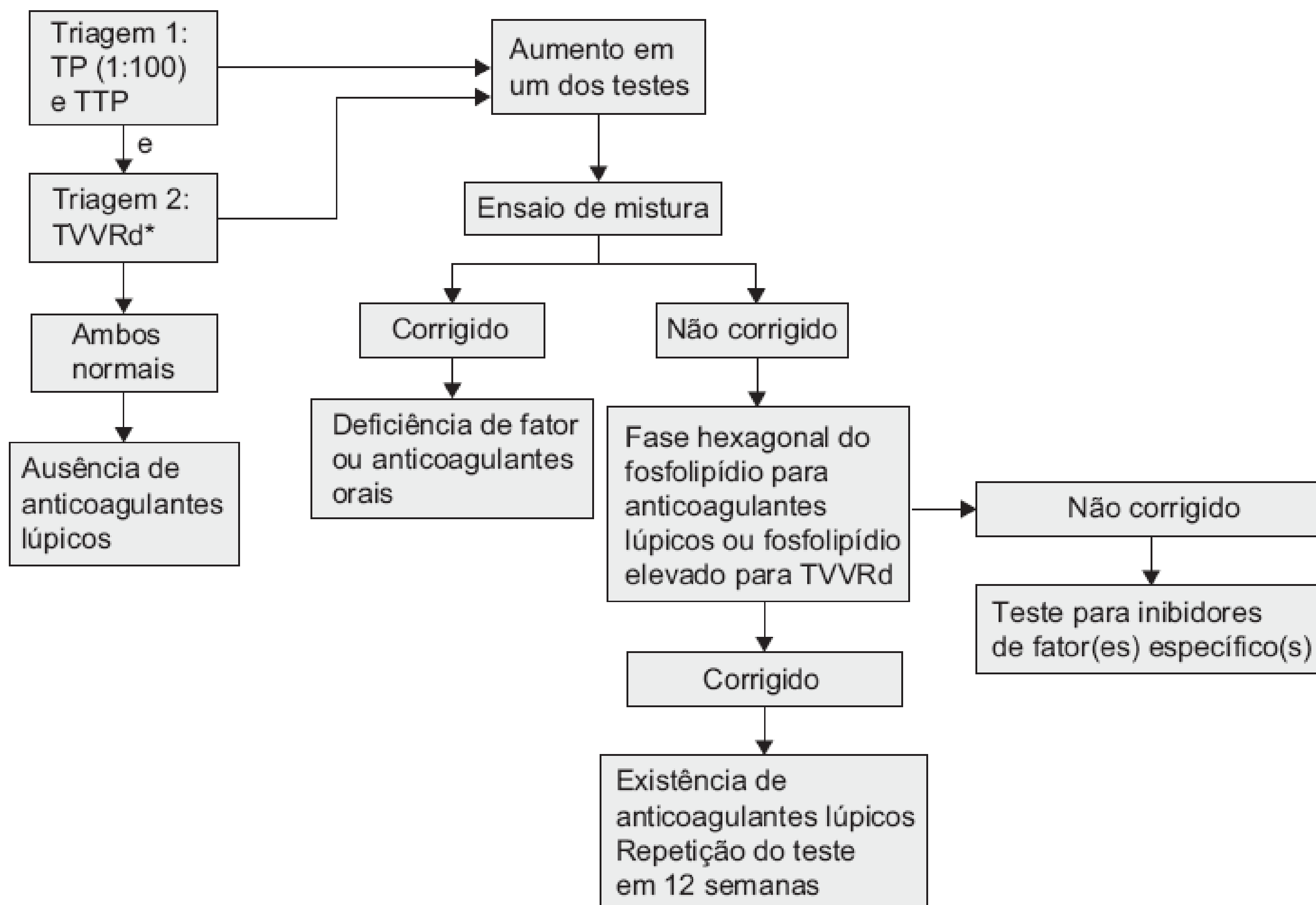


Figura 16.1 Algoritmo para pesquisa de anticorpos anticoagulantes lúpicos.

Leitura sugerida

Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y *et al*. How we diagnose the antiphospholipid antibody syndrome. *Blood*. 2009; 113:985–994.

Moffat KA, Ledford-Kraemer MR, Plumhoff EA *et al*. Are laboratories following published recommendations for lupus anticoagulant testing? *Thromb Haemost*. 2009; 101:178–184.

ANTICOAGULANTES CIRCULANTES

❑ Definição

- Os anticoagulantes circulantes são anticorpos que inibem a função de fatores da coa-gulação específicos, mais comumente os fatores VIII ou IX. Podem ser adquiridos após múltiplas transfusões em hemofílicos (aloanticorpos) ou espontaneamente (autoanticorpos) – neste caso também, mais comumente contra o fator VIII. Os anticoagulantes lúpicos estão algumas vezes clinicamente associados a anticoagulantes circulantes.

❑ Uso

- Deve-se suspeitar da existência de anticoagulante circulante em duas condições:
  - Paciente com hemofilia A ou B, que foi submetido a múltiplas transfusões e cujo sangramento não é interrompido com a infusão do fator ausente
  - Indivíduo de meia-idade, especialmente com linfoma diagnosticado, ou puérpera que desenvolve hemorragias não provocadas.

❑ Interpretação

- No paciente com hemofilia A ou, menos comumente B, as determinações seriadas do fator A ou B não

revelam qualquer elevação após infusões

- Em um paciente sem história pregressa de sangramento, o achado de prolongamento do TTP deve levantar a suspeita de anticoagulante circulante adquirido. Se a incubação a 37°C de metade do plasma normal com metade do plasma do paciente durante 1 a 2 h não corrigir o TTP prolongado, a presença de anticoagulante circulante é diagnosticada (a não ser que o paciente esteja recebendo heparina não fracionada, ou que a amostra esteja contaminada com heparina)
- A titulação específica da potência do inibidor é efetuada para inibidores dos fatores VIII ou IX, e os resultados são expressos em Unidades Inibidoras Bethesda.

ANTICONVULSIVANTES

❑ Definição

- Composto usado para prevenção ou tratamento de crises convulsivas
- Agentes clássicos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, etossuximida, ácido valproico
- Agentes mais recentes: gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, vigabatrina, topiramato, zonisamida.

❑ Uso

- Tratamento dos distúrbios convulsivos
- Níveis terapêuticos normais: ver Tabela 16.7.

Tabela 16.7 Níveis terapêuticos normais de anticonvulsivantes.

Fármaco	Nível (μg/ℓ de soro/plasma)
Carbamazepina	6,0 a 12
10,11-epóxido	0,2 a 2,0
Fenobarbital	15 a 40
Fenitoína	10 a 20
Etossuximida	40 a 100
Ácido valproico	50 a 100
Gabapentina	2,2 a 6,1
Lamotrigina	0,4 a 9,0
Oxcarbazepina	0,5 a 1,2
10-hidroxicarbazepina	3,7 a 37
Vigabatrina	18 a 77
Topiramato	1,7 a 8,0
Zonisamida	2,9 a 28

❑ Limitações

- O fenobarbital pode ser detectado por testes de triagem baseados em imunoensaio para barbitúricos na urina e no soro
- Dispõe-se de imunoensaios para análise semiquantitativa do topiramato, ácido valproi-co, fenitoína, fenobarbital (pode apresentar reatividade cruzada significativa com outros barbitúricos) e zonisamida no soro

- A lamotrigina, os produtos de degradação ou artefatos do topiramato, a carbamazepina, a 10-OH-carbamazepina e a fenitoína podem ser detectados em triagens gerais de substâncias na urina ou no soro que utilizam extrações em fase líquida ou sólida fracamente ácida, seguidas de análise por cromatografia gasosa ou CG/EM
- Para a maioria dos anticonvulsivantes, são necessários testes específicos.

ANTICORPO ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO (ANCA)

❑ Definição

- A pesquisa do ANCA é essencial no diagnóstico e na classificação das vasculites. O ANCA está associado a diversas vasculites, incluindo granulomatose de Wegener (GW), síndrome de Churg-Strauss (SCS), poliangiite microscópica (PAM) e glomerulonefrite crescêntica e necrosante idiopática
- Hoje em dia, dois tipos de ensaios para ANCA são muito usados: o IFA e o ELISA. Dessas duas técnicas, o IFA é a mais sensível, e o ELISA, a mais específica. Por conseguinte, a abordagem ideal para a pesquisa clínica de ANCA consiste em triagem com IFA e confirmação de todos os resultados positivos com ELISA, dirigida contra os antígenos-alvo específicos de vasculite, proteinase 3 (PR3) e anticorpos antimieloperoxidase (MPO)
- Quando o soro de pacientes com vasculite associada a ANCA é incubado com neutrófi-los humanos fixados em etanol, são observados dois padrões no IFA: o anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo (cANCA) e anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (pANCA). Outros padrões de coloração foram descritos e são geralmente assinalados como “atípicos”
- Ensaios imunoquímicos específicos demonstram que os cANCA compreendem principalmente anticorpos contra PR3 e anticorpos pANCA contra MPO
- O padrão de PR3-ANCA tem sido predominantemente associado a casos de GW e SCS ativas, porém muitos também são observados na PAM
- O MPO-ANCA tem sido observado principalmente na PAM SCS e, raramente, na GW
- Variações do padrão pANCA não associadas a padrões MPO (atípicos) podem ser observadas no IFA em pacientes com condições imunologicamente mediadas, distintas da vasculite sistêmica (p. ex., distúrbios do tecido conjuntivo, doença intestinal inflamatória, infecções e hepatite autoimune)
- Valor normal: negativo.

❑ Uso

- Avaliação de pacientes com suspeita de GW ou vasculite sistêmica, especialmente pacientes com doença renal, doença pulmonar ou doença de múltiplos órgãos inexplicável, possivelmente devido à vasculite.

❑ Interpretação

Valores elevados

- cANCA (PR3-positivo):
  - ▼ Vasculite necrosante sistêmica.
    - Comum: GW
    - SCS
    - Pode ser também observado na vasculite necrosante sistêmica do grupo das poliarterites, tipo pauci-imune da glomerulonefrite crescêntica idiopática
  - ▼ Propiltiouracila
- pANCA (MPO positivo):
  - ▼ Vasculite necrosante sistêmica
    - Comum: poliarterite microscópica

- SCS
- Incomum na GW

▼ Hidralazina, minociclina, propiltiouracila

■ pANCA (contra vários antígenos, MPO negativo):

▼ Doença do tecido conjuntivo
- Síndrome do anticorpo antifosfolipídio
- Artrite juvenil crônica
- Polimiosite/dermatomiosite
- Policondrite recidivante
- AR
- Síndrome de Sjögren
- LES

▼ Doença intestinal inflamatória
- Colite ulcerativa (60 a 85%)
- Doença de Crohn (10 a 40%)
- Enterite bacteriana (raramente)

▼ Doenças hepáticas autoimunes
- Colangite esclerosante primária
- Hepatite autoimune

▼ Infecções
- Cromomicose
- HIV-1
- Malária aguda

▼ 5% dos controles saudáveis

❑ **Limitações**

■ Existe um componente subjetivo na interpretação do IFA, visto que os testes baseiam-se na interpretação visual do padrão de IF, que não é direto. Depende da experiência do profissional que realiza o teste

■ O teste do ANCA não é padronizado; a sensibilidade e a especificidade variam de acordo com o laboratório. O padrão cANCA exibe maior especificidade do que o padrão pANCA para a vasculite. Entretanto, até mesmo resultados positivos do IFA para cANCA foram associados a vasculite em apenas 50% dos pacientes

■ Os anticorpos contra numerosas proteínas dos grânulos azurofílicos podem produzir um padrão de coloração de pANCA; incluem anticorpos contra a lactoferrina, elastase, catepsina G, inibidor da permeabilidade bactericida, catalase, lisozima, β-glicuronidase e outros. Um padrão de coloração positiva do IFA para pANCA também pode ser detectado em uma ampla variedade de doenças inflamatórias e exibe baixa especificidade para a vasculite

■ Os indivíduos com ANA frequentemente apresentam resultados "falso-positivos" no teste do ANCA por IFA

■ Determinados medicamentos podem induzir formas de vasculite associadas ao ANCA. As ligações mais fortes entre medicamentos e vasculite associada a ANCA são observadas com fármacos empregados no tratamento do hipertireoidismo: propiltiouracila, metimazol e carbimazol. A hidralazina e a minociclina estão menos comumente associadas à indução de vasculite associada a ANCA. Outros fármacos implicados incluem penicilamina, alopurinol, procainamida, tiamazol, clozapina, fenitoína, rifampicina, cefotaxima, isoniazida e indometacina

■ O uso dos testes com IFA e ELISA de modo sequencial aumenta substancialmente o valor preditivo positivo da pesquisa de ANCA

- Elevações nos títulos de ANCA não indicam exacerbações da doença no momento de sua ocorrência. Se um paciente apresentou ANCA positivo durante um período da doença ativa, um estado persistentemente negativo é compatível com uma remissão, embora não constitua absolutamente uma prova de sua ocorrência
- O teste para ANCA não deve ser usado na triagem de grupos não selecionados de pacientes nos quais a prevalência da vasculite seja baixa. Esses testes são mais valiosos quando solicitados seletivamente em situações clínicas nas quais alguns tipos de vasculite associada a ANCA são seriamente considerados
- Um resultado negativo para ANCA não deve ser usado para excluir a possibilidade de doença.

ANTICORPO ANTINUCLEAR (ANA)

❑ Definição

- Os ANAs referem-se a um grupo diverso de anticorpos contra antígenos nucleares e citoplasmáticos. Os ANAs têm sido detectados no soro de pacientes com muitas doenças reumáticas e não reumáticas, bem como em pacientes sem nenhuma síndrome clínica definível. A forte associação existente entre os ANAs e o LES está bem estabelecida, e esse achado preenche 1 dos 11 critérios existentes para o diagnóstico
- Esses autoanticorpos podem ser úteis como auxiliar no diagnóstico de doenças reumáticas sistêmicas, como LES, doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), doença indiferenciada do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, esclerodermia (esclerose sistêmica), polimiosite e outras. O diagnóstico de doença reumática sistêmica baseia-se principalmente na existência de sinais e sintomas clínicos compatíveis. Os resultados da pesquisa de autoanticorpos, incluindo ANA e autoanticorpos específicos, são auxiliares
- Valores de referência: negativo.

❑ Uso

- Avaliação de pacientes com suspeita de doença reumática sistêmica.

❑ Interpretação

Valores elevados

- LES
- LES induzido por fármaco
- Hepatite lupoide
- DMTC
- Polimiosite
- Esclerose sistêmica progressiva
- Artrite reumatoide
- Síndrome de Sjögren.

❑ Limitações

- Alguns pacientes sem evidências clínicas de doença autoimune ou de doença reumática sistêmica apresentam níveis detectáveis de ANA. Esse achado é mais comum nas mulheres do que nos homens, e a frequência de ANA detectável em mulheres saudáveis com mais de 40 anos de idade pode aproximar-se de 15 a 20%. Os ANA também podem ser detectáveis após doenças virais, nas infecções crônicas ou em pacientes tratados com muitos medicamentos diferentes
- A ferramenta tradicional empregada para a detecção dos ANA é o IFA, que é uma técnica microscópica intensiva e trabalhosa. A interpretação do teste depende do laboratorista. Esse teste é considerado como padrão-ouro para ANA com maior sensibilidade. Hoje em dia, o teste com IFA é realizado usando células Hep-2, que contêm aproximadamente 100 a 150 antígenos possíveis, cuja maior parte está bem definida e caracterizada. Quando associado a anamnese e exame físico meticulosos, o teste identifica quase todos os

pacientes com LES (sensibilidade de 95%), embora a especificidade seja de apenas 57%. Além disso, o ANA por IFA tem uma sensibilidade de 85% para a esclerose sistêmica, 61% para a polimiosite/dermatomiosite (PM-DM), 48% para a síndrome de Sjögren, 57% para a artrite juvenil idiopática, 100% para o lúpus induzido por fármaco, 100% para a DMTC e hepatite autoimune (60%), além de ser importante no monitoramento e na avaliação do prognóstico de indivíduos com fenômeno de Raynaud

- Recentemente, foram desenvolvidos imunoensaios múltiplos (MIA) para uso em laboratórios de análises clínicas. Utilizam microesferas de fluorescência individualmente identificáveis, cada uma acoplada a um diferente antígeno ou mistura de antígenos para testar múltiplos anticorpos simultaneamente no mesmo tubo de ensaio. Esse rastreamento de ANA múltiplo tem por objetivo o rastreamento qualitativo de ANA específicos, a detecção quantitativa de anticorpos anti-DNAfd e a detecção semiquantitativa de 10 ensaios separados para anticorpos (anticromatina, antirribossômico-P, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-SmRNP, anti-RNP [ribonucleoproteína], anti-Scl-70 [topoisomerase I], anti-Jo-1 e anticentrômero B). Esse ANA por rastreamento MIA detecta a presença de autoanticorpos circulantes clinicamente relevantes no soro. Esses testes são específicos em comparação com o IFA, porém não são tão sensíveis quanto este último, visto que ele não investiga 100 a 150 antígenos possíveis nas células Hep-2, porém especificamente 11 anticorpos de alvos específicos. Esses ensaios têm sensibilidades típicas de 66 a 94% para o LES, 94% para a síndrome de Sjögren, 68% para a esclerose sistêmica e 48% para a PM-DM. São específicos quando comparados com o IFA para a detecção de distúrbios do tecido conjuntivo específicos. Em pessoas sem doença do tecido conjuntivo, a especificidade do MIA variou de 77 a 91%, e, em indivíduos aparentemente saudáveis, é de 93%
- Os distúrbios associados a um título positivo de ANA incluem doenças infecciosas crô-nicas, como mononucleose, hepatite C, endocardite bacteriana subaguda, TB e HIV, bem como algumas doenças linfoproliferativas
- A presença de ANA raramente está associada a neoplasia maligna, à exceção da der-matomiosite, na qual esses anticorpos podem ocorrer. Os ANA também foram identificados em até 50% dos pacientes em uso de certos fármacos; todavia, a maioria desses pacientes não desenvolve lúpus induzido por fármaco induzido.

  Os fármacos passíveis de produzir resultados positivos incluem carbamazepina, clorpromazina, etossuximida, hidralazina, isoniazida, mefenitoína, metildopa, penicilinas, fenitoína, primidona, procainamida e quinidina
- Anticorpos anti-DNA de filamento duplo (DNAfd)
  - Títulos moderados a elevados de anticorpos contra o DNAfd são muito específicos (97%) do LES, tornando-os muito úteis para o estabelecimento do diagnóstico. Foram também encontrados anticorpos anti-DNAfd com baixa frequência (< 5%) e, habitualmente, em baixos títulos e com baixa afinidade, em pacientes com AR, síndrome de Sjögren, esclerodermia, fenômeno de Raynaud, DMTC, lúpus discoide, miosite, uveíte, artrite juvenil, síndrome do anticorpo antifosfolipídio, doença de Graves, doença de Alzheimer e hepatite autoimune
  - Com frequência, os títulos de anticorpos anti-DNAfd flutuam com a atividade da doença e, portanto, mostram-se úteis em muitos pacientes para acompanhar a evolução do LES
  - Existe uma associação bem reconhecida entre títulos elevados de IgG anti-DNAfd, especialmente dos anticorpos com alta afinidade, e a GN ativa; parece haver também quantidades muito grandes de anticorpos anti-DNAfd nos depósitos glomerulares de imunocomplexos observados em pacientes com nefrite lúpica. Essas observações levaram numerosos pesquisadores a acreditar que os anticorpos anti-DNAfd são de importância fundamental na patogenia da nefrite lúpica
  - Foram também descritos anticorpos anti-DNAfd em pacientes em uso de minociclina, etanercepte, infliximabe e penicilamina
  - Foi também observada uma frequência aumentada desses anticorpos em alguns indivíduos normais sob os demais aspectos, especialmente parentes de primeiro grau de pacientes com lúpus e alguns

técnicos de laboratório

- Anticorpos anticromatina
  - A cromatina refere-se ao complexo de histonas e DNA. O ensaio para determinação de anticorpos anticromatina (antinucleossomo) pode ser clinicamente mais relevante do que testes para cada anticorpo anti-histona. Ocorrem anticorpos anticromatina em 69% dos pacientes com LES, porém em 10% ou menos daqueles com síndrome de Sjögren, esclerodermina ou síndrome do anticorpo antifosfolipídio. Entre os pacientes com LES, a prevalência de anticorpos anticromatina é duas vezes maior do que naqueles com doença renal (58% *versus* 29%)
- Anticorpos anti-Smith e anticorpos anti-RNP
  - Os sistemas de anticorpos anti-Smith (anti-Sm) e antirribonucleoproteína (anti-RNP) são considerados em conjunto, visto que eles coexistem em muitos pacientes com LES e ligam-se a antígenos relacionados, porém distintos
  - Os anticorpos anti-Sm ocorrem mais frequentemente em afrodescendentes e asiáticos do que em brancos com LES
  - Em geral, os anticorpos anti-Sm permanecem positivos quando os títulos de anticorpos anti-DNA declinaram para a faixa normal, e quando a atividade clínica do LES já diminuiu. Por conseguinte, a determinação dos títulos de anticorpos anti-Sm pode ser útil para o diagnóstico, especialmente quando os anticorpos anti-DNA são indetectáveis
  - Os anticorpos anti-RNP ligam-se a antígenos que são diferentes, porém relacionados com os antígenos Sm. Esses anticorpos ligam-se a proteínas que contêm apenas U1-RNA. Os anticorpos anti-RNP são encontrados em 3 a 69% dos pacientes com LES, porém constituem uma característica essencial na síndrome relacionada, a DMTC. O anticorpo é encontrado em títulos mais baixos em várias outras doenças reumáticas, incluindo fenômeno de Raynaud primário, AR e esclerodermia
- Anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB
  - Os anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB têm sido detectados com alta frequência em pacientes com síndrome de Sjögren. Apresentam também utilidade diagnóstica em pacientes com LES. São observados raramente em outras doenças do tecido conjuntivo, como esclerodermia, polimiosite, DMTC e AR
  - Os anticorpos anti-Ro/SSA têm sido associados a fotossensibilidade, a um exantema conhecido como lúpus cutâneo subagudo, a vasculite cutânea (púrpura palpável), doença pulmonar intersticial, lúpus neonatal e doença do tecido conjuntivo com bloqueio cardíaco congênito. Uma minoria de casos evolui para um distúrbio bem definido
  - Os anticorpos anti-La/SSB são encontrados nas seguintes circunstâncias:
    - É muito incomum encontrar amostras de soro que apresentem atividade anti-La/ SSB sem anticorpos antirro/SSA demonstráveis em pacientes com LES ou com síndrome de Sjögren
    - Foi observada uma atividade isolada de anticorpo anti-La/SSB em alguns pacientes com cirrose biliar primária e hepatite autoimune
    - Anticorpos contra o antígeno La/SSB estão presentes em 70 a 95% dos pacientes com síndrome de Sjögren primária e em 10 a 35% daqueles com LES; em certas ocasiões, são observados em pacientes com LE cutâneo, esclerodermia e AR.
    - Anticorpos antitopoisomerase I (Scl-70)
- Anticorpos anti-Scl-70, proteínas associadas ao centrômero (CEN-A, CEN-B), U3-ri-bonucleoproteína (U-3 RNP) e RNA polimerase I e III. Esses anticorpos são altamente específicos da esclerose sistêmica e estão associados a um maior risco de doença pulmonar intersticial. Quando presentes em altos títulos, estão associados a comprometimento cutâneo mais extenso e atividade da doença
- Anticorpos anti-Ribo-P
  - A incidência relatada de anticorpos antiproteína P ribossômica entre pacientes com LES é variável. Esses anticorpos foram inicialmente detectados em 10 a 20% dos pacientes com LES; entretanto,

vários autores (especialmente os que estudam populações asiáticas e crianças) relataram taxas de incidência mais elevadas (40 a 50%). Alguns dados clínicos sugerem que a presença de anticorpos antiproteína P ribossômica entre pacientes com lúpus esteja associada à cerebrite lúpica. A presença de anticorpos antiproteína P ribossômica tem uma sensibilidade e especificidade globais para o lúpus neuropsiquiátrico de 26 e 80%, respectivamente. As características do teste são semelhantes para a psicose, o transtorno de humor ou ambos (sensibilidade de 27%, especificidade de 80%). Esses anticorpos também são encontrados em pacientes com hepatite e/ou nefrite lúpicas

- Anticorpos anti-Jo-1
  - Anticorpos contra o antígeno Jo-1 (histidil-tRNA sintetase) são encontrados em cerca de 30% dos pacientes adultos com miosite (incluindo polimiosite, dermatomiosite e síndromes de superposição) e são especialmente comuns (aproximadamente 60%) em pacientes com miosite e doença pulmonar intersticial (alveolite fibrosante criptogênica ou fibrose intersticial pulmonar). Os anticorpos anti-Jo-1 são encontrados mais comumente em pacientes com a síndrome antissintetase, que se caracteriza por início agudo, miosite responsiva a esteroides com doença pulmonar intersticial, febre, artrite simétrica, fenômeno de Raynaud e mãos de mecânico. A presença de anticorpos anti-Jo-1 em pacientes com polimiosite idiopática é habitualmente acompanhada de doença grave, tendência à recidiva e prognóstico reservado.

ANTICORPO ANTIPEPTÍDIO CITRULINADO CÍCLICO, IgG

Definição

- Os anticorpos contra proteínas citrulinadas são marcadores de AR, especialmente para o diagnóstico precoce da doença. Em alguns casos, esses anticorpos são detectados muitos anos antes do aparecimento dos primeiros sinais/sintomas. Outros nomes: CCPIgG, anticorpo citrulinado, anticorpo anticitrulinado, anticorpo antiproteína citrulinada (ACPA)
- Valores de referência:
  - Menos de 20 U: negativo
  - 20-39 U: positivo fraco
  - 40-59 U: positivo moderado
  - ≥ 60 U: positivo forte

Uso

- Avaliação de pacientes com suspeita de AR. As diretrizes de 2010 do American College of Rheumatology recomendam a realização de pelo menos um teste sorológico (FR ou CCP-IgG) e de uma determinação da resposta de fase aguda (VHS ou PCR) para classificar um paciente como apresentando ou não AR definida, além de uma história da duração dos sinais/sintomas e avaliação articular completa
- Diferenciar a AR de outras doenças do tecido conjuntivo, que podem apresentar artrite e que podem ser positivas para o FR, como crioglobulinemia associada ao HCV, poliartrite indiferenciada e síndrome de Sjögren
- Diagnóstico diferencial da poliartrite precoce.

Interpretação

- Aumentado na AR (um resultado positivo para anticorpos anti-CCP indica alta probabilidade de AR).

Limitações

- A sensibilidade da CCP-IgG para AR varia de 50 a 75%, dependendo do ensaio e da população de estudo, enquanto a sua especificidade para AR é relativamente alta, em geral de > 90%
- Nem todos os indivíduos com AR irão apresentar anticorpos anti-CCP detectáveis, e podem ser observados níveis elevados de anticorpos anti-CCP em indivíduos sem qualquer evidência de doença

clínica

- O uso dos níveis de anticorpos anti-CCP para monitoramento da progressão e/ou remissão da AR não foi estabelecido
- O valor diagnóstico dos anticorpos anti-CCP ainda não foi determinado para a artrite juvenil.

Leitura sugerida

Aletaha D, Neogi T, Silman A *et al*. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(9):1580–1588.

ANTICORPO CONTRA O FATOR INTRÍNSECO

❑ Definição

- O fator intrínseco (FI) ou fator intrínseco gástrico é uma glicoproteína produzida pelas células parietais gástricas. Liga-se às pequenas quantidades de vitamina B_{12} da dieta e facilita a sua absorção pelo íleo terminal. Se houver anticorpo bloqueador do fator intrínseco (anticorpo antifator intrínseco do tipo I (IFAB)) ou anticorpos contra as células parietais, contra o local de ligação da vitamina B_{12} do FI ou contra os locais de ligação do FI ao íleo, ocorrerá redução na capacidade de absorção da vitamina B_{12} pela via do FI. Com o passar do tempo, esses anticorpos provocam redução das reservas de vitamina B_{12} e, em última análise, à sua deficiência, cujas consequências variam. A existência de autoanticorpos circulantes contra o FI é um indicador muito específico de anemia perniciosa. São encontrados anticorpos contra o FI em aproximadamente 50% dos casos, porém raramente em outras condições
- Valores de referência: negativo.

❑ Uso

- Diagnóstico de anemia perniciosa
- Avaliação de pacientes com níveis diminuídos de vitamina B_{12}.

❑ Interpretação

- Elevado na AP.

❑ Limitações

- A cianocobalamina pode produzir resultados falso-positivos
- O uso de metotrexato e ácido fólico podem produzir resultados falso-positivos
- Resultados negativos ou inconclusivos não excluem o diagnóstico de AP
- Alguns pacientes com outras doenças autoimunes apresentam resultados positivos, especialmente nos indivíduos com doença autoimune da tireoide ou DM do tipo 1.

ANTICORPO IgA ANTITRANSGLUTAMINASE TECIDUAL (IgA anti-tTG)

❑ Definição

- A doença celíaca (DC) é uma enteropatia imunomediada, causada por uma sensibilidade permanente ao glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis. A pesquisa deve começar com uma avaliação sorológica, e os exames de maior sensibilidade e especificidade são o anticorpo IgA antitransglutaminase tecidual (IgA anti-tTG) e o anticorpo IgA antiendomísio (EMA-IgA), que exibem acurácia diagnóstica equivalente. Os anticorpos anti-tTG são extremamente sensíveis e específicos para o diagnóstico de DC. A enzima tTG é o principal antígeno-alvo reconhecido pelos anticorpos antiendomisiais. Com base nas evidências atuais e em considerações práticas, incluindo acurácia, confiabilidade e custo, recomenda-se a determinação da IgA

anti-tTG como exame inicial para pesquisa de DC. Apesar de ser tão acurada quanto a tTG, a medição da EMA-IgA depende do observador e, portanto, está mais sujeita a erros de interpretação e custos adicionais. Devido a acurácia inferior dos testes de anticorpo antigliadina (AAG), o uso dos testes de AAG IgA e AAG IgG não é mais recomendado para a detecção da DC

- Valores de referência: < 20 U (negativo).

❑ Uso

- Diagnóstico de determinadas enteropatias sensíveis ao glúten, como doença celíaca e dermatite herpetiforme
- Monitoramento da adesão a uma dieta isenta de glúten em pacientes com dermatite herpetiforme e DC
- Avaliação de crianças com atraso do crescimento.

❑ Interpretação

Valores elevados

- DC (20 a 30 U: positivo fraco; > 30 U: positivo moderado a intenso)
- Doença cutânea autoimune e dermatite herpetiforme.

❑ Limitações

- Todos os testes devem ser realizados enquanto o paciente estiver consumindo uma dieta contendo glúten
- A deficiência de IgA é mais comum em pessoas com doença celíaca (2 a 5%) do que na população geral (< 0,5%). Os testes sorológicos para EMA-IgA ou IgA anti-tTG estarão falsamente negativos na DC não tratada em pacientes com deficiência de IgA. Em consequência, a IgA sérica total pode ser medida além da EMA-IgA ou IgA anti-tTG, especialmente quando existe forte suspeita clínica de DC, e os marcadores de IgA são negativos. Se os níveis totais de IgA estiverem anormalmente baixos, deve-se efetuar um ensaio baseado na IgG para pesquisa de DC
- A determinação da IgG antigliadina tem sido tradicionalmente usada nessa circunstân-cia, apesar de não ser ideal, visto que produz frequentemente resultados falso-positivos. Por conseguinte, a pesquisa de IgG anti-tTG sérica ou IgG antipeptídio da gliadina desamidada (DPG) é preferível. Resultados negativos na pesquisa de HLA DQ2 ou DQ8 também ajudam a descartar o diagnóstico nesse contexto
- Se a sorologia for negativa e/ou ainda houver dúvida clínica substancial, deve-se proceder a uma investigação adicional com endoscopia e biopsia intestinal. Essa abordagem é especialmente importante em pacientes com sinais/sintomas disabsortivos francos, visto que muitas síndromes podem simular a doença celíaca. Para o paciente com sinais/sintomas francos de má absorção, deve-se efetuar uma biopsia intestinal, independentemente dos resultados dos testes sorológicos
- Os testes falso-positivos são raros, porém foram relatados em pacientes com outras síndromes autoimunes. Como o antígeno tTG deriva das células hepáticas, podem-se observar resultados falso-positivos em pacientes com doença hepática autoimune.

Leitura sugerida

Hill ID, Dirks MH, Liptak GS *et al*. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40(1):1–19.

ANTICORPOS ANTICARDIOLIPINA (ACA)

❑ Definição

- As cardiolipinas e outros fosfolipídios relacionados são moléculas lipídicas encontradas nas membranas celulares e nas plaquetas. Podem desempenhar um importante papel no processo de coagulação sanguínea. Quando são produzidos anticorpos anticardiolipinas (ACA contra IgG, IgM e IgA), eles aumentam o risco

de um paciente afetado de desenvolver coágulos sanguíneos inapropriados (trombos) recorrentes tanto nas artérias quanto nas veias

- Outros nomes incluem anticorpos antifosfolipídio
- Valores de referência: ver Tabela 16.8.

Tabela 16.8 Níveis normais de ACA.

	Negativos	Indeterminados	Positivos	Fortemente positivos
Anticorpo IgE	< 15 GPL	15 a 19 GPL	20 a 80 GPL	> 80 GPL
Anticorpo IgM	< 15 MPL	17 a 19 MPL	20 a 80 MPL	> 80 MPL
Anticorpo IgA	< 12 APL	12 a 19 APL	20 a 80 APL	> 80 APL

❑ Uso

- Avaliação de casos suspeitos de síndrome do anticorpo antifosfolipídio (SAF)
- Coágulo sanguíneo inexplicado
- Abortos recorrentes
- Verifica-se a presença de ACA na SAF, no LES, em infecções agudas, HIV, certos cânceres e com o uso de alguns fármacos (p. ex., fenitoína, penicilina, procainamida). Ocorrem na população geral, com aumento de sua prevalência com a idade.

❑ Interpretação

- A SAF é considerada quando pelo menos um dos seguintes critérios clínicos e um dos critérios laboratoriais são preenchidos
  - ▼ Critérios clínicos
    - Trombose vascular
    - Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, em qualquer tecido ou órgão. A trombose precisa ser confirmada por critérios objetivos validados (ou seja, achados inequívocos de exames apropriados de imagem ou histopatologia). Para confirmação histopatológica, deve haver trombose sem qualquer evidência significativa de inflamação na parede vascular
  - ▼ Morbidade da gravidez
    a. Uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfologicamente normal com 10 ou mais semanas de gestação, com morfologia fetal normal documentada por ultras-sonografia ou por exame direto do feto.
    b. Um ou mais nascimentos prematuros de recém-nascido morfologicamente normal antes de 34 semanas de gestação devido a (i) eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave, definidas de acordo com as definições padrões, ou (ii) características reconhecidas de insuficiência placentária.
    c. Três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicados antes de 10 semanas de gestação, com exclusão de anormalidades anatômicas ou hormonais maternas e causas cromossômicas paternas e maternas.
    d. Em estudos de populações de pacientes que apresentam mais de um tipo de morbidade gestacional, os pesquisadores são fortemente incentivados a estratificar grupos de pacientes de acordo com a, b ou c, anteriormente.
- Critérios laboratoriais. (Os pesquisadores são fortemente aconselhados a classificar pacientes com SAF em estudos dentro das seguintes categorias: I, presença de mais de um critério laboratorial [qualquer combinação]; IIa, presença de AL apenas; IIb, presença de anticorpo aCL apenas; IIc, presença de anticorpo anti-β2 glicoproteína-1 apenas.)

- Presença de AL no plasma, em duas ou mais ocasiões com intervalo de pelo menos 12 semanas, detectados de acordo com as diretrizes da International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee sobre AL/anticorpos dependentes de fosfolipídio)
- ACA de isótipo IgG e/ou IgM no soro ou no plasma, presente em títulos médios ou elevados (i. e., > 40 GPL ou MPL ou > 99° percentil), em duas ou mais ocasiões, com intervalo de pelo menos 12 semanas, medido por ELISA padronizado
- Anticorpo anti-β2 glicoproteína-1 de isótipo IgG e/ou IgM no soro ou no plasma (em títulos de > 99° percentil), presente em duas ou mais ocasiões, com intervalo de pelo menos 12 semanas, medido por ELISA padronizado, de acordo com procedimentos recomendados.

Limitações

- O isótipo IgA anticardiolipina é habitualmente detectado com os isótipos IgG ou IgM em pacientes com SAF; entretanto, a concordância entre pacientes distribuídos de acordo com os títulos de anticorpo anticardiolipina para IgA parece ser menor do que para naqueles que apresentam os outros tipos. Em pacientes com doença do colágeno, a IgA está associada a trombocitopenia, úlceras cutâneas e vasculite, indicando um subgrupo de pacientes com risco de manifestações clínicas específicas, com alta prevalência em pacientes afrodescendentes com LES. Por conseguinte, esse isótipo parece identificar subgrupos de pacientes, em lugar de contribuir para o poder diagnóstico
- A obtenção de um resultado negativo significa apenas que a classe de anticorpo anti-cardiolipina testada (IgG, IgM e/ou IgA) não está presente naquela ocasião. Como os anticorpos anticardiolipina são os mais comuns dos anticorpos antifosfolipídio, não é raro observar o seu aparecimento, temporariamente devido a uma infecção ou fármaco, ou de modo assintomático com o envelhecimento do indivíduo. As concentrações baixas a moderadas de anticorpo, que são observadas nessas situações, frequentemente não são significativas, mas precisam ser examinadas juntamente com os sinais/sintomas do paciente e outras informações clínicas.

Leitura sugerida

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T *et al*. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4:295–306.

ANTICORPOS ANTIMITOCONDRIAIS

Definição

- Os anticorpos antimitocondriais são encontrados em uma variedade de doenças hepáti-cas e foram caracterizados pela sua reação com pelo menos nove antígenos mitocondriais diferentes (M1 a M9). M2, M1 e M7 são antígenos da membrana mitocondrial interna, enquanto os antígenos M3, M4, M5, M6, M8 e M9 estão presentes na membrana externa. Anticorpos contra os antígenos M2, M4, M8 e M9 são encontrados em pacientes com CBP. Cerca de 95% dos pacientes com CBP são positivos para anticorpo anti-M2. Quando se verifica também a presença de M4 e M9, o paciente habitualmente apresenta uma evolução da doença mais rapidamente progressiva. Alguns pacientes com CBP (< 5%) podem apresentar apenas anticorpo anti-M9. Em geral, esses pacientes apresentam doença no estágio inicial e podem ter uma doença mais limitada
- Valores de referência:
  - Ensaio de imunofluorescência (IFA): negativo; quando positivo, os resultados são titulados, ELISA: título de < 1:40
  - Títulos de AMA de > 1:40 não são significativos.

Uso

- Diagnóstico de cirrose biliar primária (CBP).

❑ Interpretação

Valores elevados

- Noventa e cinco por cento dos casos de CBP.

Valores diminuídos

- NA

❑ Limitações

- As determinações quantitativas de AMA não refletem a progressão da doença
- Cinco a dez por cento dos casos de CBP não apresentam níveis detectáveis de AMA
- Alguns indivíduos com doença de enxerto-*versus*-hospedeiro apresentam níveis mensuráveis
- Embora os AMA sejam marcadores altamente sensíveis para o diagnóstico de CBP, esses anticorpos frequentemente podem ser detectados em pacientes com outras doenças, como esclerose sistêmica primária, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide e hepatite autoimune
- Os padrões de coloração M2, M4 e M8 são indistinguíveis por imunofluorescência, de modo que é necessário usar ensaios EIA específicos para determinar quais desses anticorpos estão presentes em uma amostra de soropositivo. Os anticorpos anti-M9 só podem ser detectados por ensaio EIA.

ANTICORPOS ANTIPLAQUETÁRIOS

❑ Definição

- Os anticorpos antiplaquetários podem ser divididos em duas categorias: autoimunes e aloimunes. Os anticorpos autoimunes fazem parte de um distúrbio autoimune, como púrpura trombocitopênica autoimune (ver PTI) ou LES, ou podem desenvolver-se após a administração de certos fármacos. Ocorre desenvolvimento de anticorpos aloimunes em consequência da imunização de plaquetas incompatíveis transfundidas
- O desenvolvimento de anticorpos antiplaquetários pode resultar em redução do tempo de sobrevida das plaquetas e refratariedade a transfusões de plaquetas (ausência de aumento adequado e duradouro na contagem de plaquetas). Por conseguinte, 20 a 70% dos pacientes trombocitopênicos que receberam múltiplas transfusões tornamse refratários às plaquetas transfundidas. Os anticorpos contra plaquetas em gestantes podem causar trombocitopenia aloimune neonatal. Os anticorpos antiplaquetários reagem com vários grupos antigênicos na superfície das plaquetas: anticorpos AB0, anticorpos HLA
- O antígeno plaquetário mais comum é conhecido como HPA-1, também designado como Pl^{A1}; é encontrado em 98% da população branca. O anti-HPA-1 é o anticorpo clinicamente significativo mais comum. O antígeno HPA-1b (Pl^{A2}) ocorre em 27% da população branca. Ambos se localizam na proteína da membrana plaquetária GPIIIa.

❑ Uso

- Em pacientes refratários submetidos a múltiplas transfusões, a abordagem comum consiste em determinar o tipo HLA do paciente (idealmente realizado antes de tratamentos que levam previsivelmente à necessidade de transfusões repetidas de plaquetas) e transfundir plaquetas de doadores de melhor tipagem HLA, AB0 compatíveis. A prova cruzada para plaquetas também pode ser realizada para selecionar os melhores doadores compatíveis. Infelizmente, as plaquetas de prova cruzada são efetivas em apenas 50% dos pacientes transfundidos
- Muitos hematologistas usaram os ensaios de anticorpos antiplaquetários para estabelecer o diagnóstico de PTI. Em virtude de sua baixa especificidade, esse ensaio não é atualmente recomendado.

❑ Limitações

- É difícil medir a ligação de anticorpos a plaquetas, visto que estas já apresentam normalmente

imunoglobulinas ligadas. Além disso, as plaquetas não são apropriadas para a metodologia de aglutinação, conforme usada para a detecção de anticorpos antieritrocitários (ver p. 1051, TAD). Continua sendo difícil padronizar o uso de diferentes metodologias propostas, e a praticabilidade é limitada. As metodologias de fase sólida, como aquelas que utilizam imunoensaios ELISA, são utilizadas por alguns laboratórios para detectar anticorpos IgG contra antígenos HLA, AB0 e HPA.

ANTICORPOS ANTIMÚSCULO LISO (ASM)

❑ Definição

- Os anticorpos antimúsculo liso são contra a actina, a miosina e, em certas ocasiões, contra outras proteínas contráteis nas células musculares. Os anticorpos contra o músculo liso podem ser encontrados em várias doenças hepáticas. Os anticorpos antimúsculo liso podem ser úteis na diferenciação das doenças hepáticas quando usados em associação com outros resultados laboratoriais e os sinais/sintomas clínicos do paciente
- Valores de referência:
  - IFA: negativo; quando positivo, os resultados são titulados, ELISA: título < 1:40
  - Títulos de ASM > 1:40 são significativos.

❑ Uso

- Auxílio no diagnóstico da hepatite ativa crônica
- Diagnóstico diferencial da doença hepática
- Excluir a possibilidade de LES (teste habitualmente negativo no LES).

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hepatite ativa crônica
- Hepatite autoimune do tipo 1
- Hepatite B
- Hepatite C
- Cirrose biliar primária
- Colangite esclerosante primária
- Síndromes de superposição.

Valores diminuídos

- NA

❑ Limitações

- A obtenção de um resultado positivo não é diagnóstico de qualquer estado mórbido
- São observados baixos títulos na hepatite viral aguda, CBP, mononucleose infecciosa, mieloma maligno e carcinoma ovariano.

ANTICORPOS ANTICÉLULA PARIETAL

❑ Definição

- Anticorpos anticélulas parietais (APCs) gástricas que reagem com a membrana celular, antígenos citoplasmáticos ou fator intrínseco gástrico são encontrados em praticamente todos os indivíduos (> 90%) com anemia perniciosa. Em 70% dos pacientes são encontrados anticorpos reativos com o local de ligação da vitamina B_{12} do fator intrínseco, e, em 50% dos pacientes, são observados anticorpos adicionais, que

reagem com o segundo local antigênico na molécula da proteína fator intrínseco de 44.000-Da. Esses autoanticorpos levam a um processo imune patológico, denominado "gastrite autoimune crônica", que pode evoluir lentamente no decorrer de 10 a 20 anos, resultando finalmente em atrofia gástrica. A atrofia gástrica resulta em ausência de absorção de vitamina B_{12} e leva ao desenvolvimento de anemia megaloblástica em pacientes com anticorpos anticélula parietal. A anemia perniciosa está associada a várias outras doenças autoimunes, incluindo tireotoxicose, tireoidite de Hashimoto, DM insulinodependente, doença de Addison primária das glândulas suprarrenais, insuficiência ovariana primária, hipoparatireoidismo primário, vitiligo, miastenia gravis e síndrome de Lambert-Eaton

- Valores de referência:
  - IFA: negativo; quando positivo, os resultados são titulados, ELISA: título de < 1:40
  - Títulos de APC acima de 1:40 são significativos.

❑ Uso

- Auxilia na avaliação de pacientes com suspeita de anemia perniciosa
- Avaliação de déficit de vitamina B12 imunomediada, com ou sem anemia megaloblástica.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Anemia perniciosa
- Gastrite atrófica
- Diabetes melito
- Úlcera gástrica
- Doença da tireoide

Valores diminuídos

- NA

❑ Limitações

- São também observados níveis sanguíneos elevados em indivíduos com inflamação do revestimento do estômago, úlceras gástricas e câncer de estômago
- Anticorpos APC podem ocorrer com frequência aumentada em familiares não acometidos, em uma pequena porcentagem de indivíduos saudáveis e em pacientes com outras doenças autoimunes, como tireoidite autoimune.

ANTIDEPRESSIVOS

❑ Definição

- Compostos multicíclicos que inibem a recaptação de neurotransmissores ou que bloqueiam o seu metabolismo, resultando em aumento da concentração de monoaminas na sinapse
- Antidepressivos tricíclicos (ATCs): amitriptilina, nortriptilina, doxepina, imipramina, desipramina, trimipramina, protriptilina, clomipramina
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs): fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, paroxetina
- Outros agentes:
  - Amoxapina, maprotilina, trazodona, bupropiona
  - Venlafaxina, mirtazapina, nefazodona, duloxetina
- Valores de referência: ver Tabela 16.9; não estabelecidos para todos os fármacos dessa classe.

Tabela 16.9 Níveis terapêuticos normais para antidepressivos.*

Fármaco/combinação de fármacos	Nível normal (ng/mℓ)	Nível potencialmente tóxico (ng/mℓ)
Amitriptilina + nortriptilina	95 a 250	> 500
Nortriptilina	50 a 150	> 500
Imipramina + desipramina	150 a 300	> 500
Desipramina	100 a 300	> 500
Doxepina + nordoxepina	100 a 300	> 400
Protriptilina	70 a 240	> 400
Bupropiona	50 a 100	
Trazodona	800 a 1.600	
Fluoxetina	50 a 480, com 20 a 60 mg/dia	
Norfluoxetina	50 a 450, com 20 a 60 mg/dia	
Clomipramina + norclomipramina	220 a 500 >	900[†]

*Não estabelecidos para todos os fármacos dessa classe.
† Quando usada como antidepressivo, a faixa terapêutica não está bem estabelecida quando prescrita para transtorno obsessivo-compulsivo.

❑ Uso

- Tratamento dos transtornos do humor e depressão.

❑ Limitações

- A triagem dos ATCs no soro/plasma/urina por imunoensaio não detecta outros antide-pressivos (p. ex., ISRS)
- Analitos-alvo: imipramina, nortriptilina
- Concentrações de corte:
  - 10 a 50 ng/mℓ com ELISA
  - 300 ou 500 ng/mℓ com EIA qualitativo
  - 150 ng/mℓ com EIA semiquantitativo
- Reatividade cruzada variável com outros ATCs, metabólitos: consultar a bula do fabricante
- Não detectam os ISRSs nem os antidepressivos mais novos
- Não se dispõe atualmente de nenhum imunoensaio específico para ISRS
- As triagens gerais para fármacos que compreendem uma extração líquida-líquida alcalina ou extração em fase sólida, seguida de CG/EM ou de cromatografia gasosa, detectam os ATC, ISRS, trazodona, bupropiona, venlafaxina, mirtazapina e amoxapina, com limite de detecção que varia de 20 a 250 ng/mℓ.

ANTÍGENO CARCINOEMBRIONÁRIO

❑ Definição

- O antígeno carcinoembrionário (CEA) é uma glicoproteína normalmente produzida apenas no início da vida fetal e durante a rápida multiplicação das células epiteliais, especialmente as do sistema digestório. O CEA também aparece no sangue de fumantes crônicos. Menos de 25% dos pacientes com doença restrita ao cólon apresentam níveis elevados de CEA. A sensibilidade aumenta com a progressão do estágio do tumor. A determinação dos níveis de CEA só deve ser solicitada após confirmação de neoplasia maligna.

Tipicamente, os níveis de CEA normalizam-se dentro de 4 a 6 semanas após ressecção cirúrgica. O CEA desempenha um importante papel no acompanhamento de pacientes para recidiva após tratamento curativo. A American Society of Clinical Oncology recomenda o monitoramento dos níveis de CEA a cada 2 a 3 meses, durante pelo menos 2 anos, em pacientes com doença nos estágios II e III

- Valores de referência: < 2,5 ng/mℓ em não fumantes; < 5 ng/mℓ em fumantes.

❑ Uso

- Monitoramento do câncer colorretal e outros cânceres selecionados, como carcinoma medular da tireoide, cânceres de reto, pulmão, pâncreas, estômago e ovário
- Pode ser útil na avaliação da efetividade da quimioterapia ou radioterapia
- Diagnóstico de derrame pleural maligno
- Não tem utilidade no rastreamento da população geral para cânceres não detectados.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Câncer. Observa-se uma ampla superposição de valores entre doença benigna e maligna. A presença de concentrações elevadas é sugestiva, porém não diagnóstica, de câncer.
    - Setenta e cinco por cento dos pacientes com carcinoma de origem endodérmica (de cólon, estômago, pâncreas, pulmão) apresentam títulos de CEA de > 2,5 ng/mℓ, e dois terços desses títulos são de > 5 ng/mℓ. O CEA está elevado em cerca de um terço dos pacientes com carcinoma de pulmão de pequenas células e em cerca de dois terços com carcinoma de pulmão de células não pequenas
    - Cinquenta por cento dos pacientes com carcinoma de origem não endodérmica (especialmente câncer de mama, cabeça e pescoço, ovário) exibem títulos de CEA de > 2,5 ng/mℓ, e 50% dos títulos são de > 5 ng/mℓ. Os títulos estão aumentados em > 50% dos casos de câncer de mama com metástases e em 25% sem metástases, porém não estão associados a lesões benignas
    - Quarenta por cento dos pacientes com doença maligna não carcinomatosa apresentam concentrações elevadas de CEA, habitualmente de 2,5 a 5,0 ng/mℓ
    - O CEA está aumentado em 90% de todos os pacientes com tumores teciduais sólidos, especialmente com metástases para o fígado ou o pulmão, porém está elevado em apenas 50% dos pacientes com doença local ou apenas metástases intra-abdominais
    - O CEA pode estar elevado no líquido de derrame devido a esses cânceres. As doenças inflamatórias ativas não malignas (especialmente do sistema digestório [p. ex., colite ulcerativa, enterite regional, diverticulite, úlcera péptica, pancreatite crônica]) frequentemente exibem concentrações elevadas, que declinam quando a doença está em remissão
- Doença hepática (alcoólica, cirrose, hepatite ativa crônica, icterícia obstrutiva), visto que o CEA é metabolizado pelo fígado
- Outros distúrbios:
    - Insuficiência renal
    - Doença fibrocística da mama.

❑ Limitações

- Quando se detecta um nível anormal, o teste deve ser repetido. Se confirmado, o paciente deve efetuar exames de imagem dos possíveis locais de recidiva
- Deve-se usar a mesma metodologia para monitorar determinado paciente. Uma alteração significativa na concentração plasmática é de +25%
- Após remoção completa do câncer de cólon, o CEA deve cair para valores normais em 6 a 12 semanas. A ausência de declínio para concentrações normais no pós-operatório sugere ressecção incompleta. Utiliza-se a imuno-histoquímica da amostra ressecada para identificar 20% desses cânceres que não expressam CEA,

para os quais o monitoramento é enganoso. Nessas circunstâncias, podem ser usados os níveis séricos de ALP e diagnóstico por imagem

- O prognóstico está relacionado com a concentração sérica por ocasião do diagnóstico (estágio da doença e probabilidade de recidiva). Concentrações de CEA de < 5 ng/mℓ antes do tratamento sugerem doença localizada e prognóstico favorável, enquanto uma concentração de > 10 ng/mℓ sugere a presença de doença extensa e prognóstico reservado; > 80% dos pacientes com carcinoma de cólon com valores de > 20 ng/mℓ sofrem recidiva dentro de 14 meses após a cirurgia. Níveis plasmáticos de CEA de > 20 ng/mℓ correlacionam-se com o volume do tumor no câncer de mama e de cólon e estão habitualmente associados a doença metastática ou a alguns tipos de câncer (p. ex., câncer de cólon ou de pâncreas); entretanto, podem ocorrer metástases com concentrações de < 20 ng/mℓ. A obtenção de valores < 2,5 ng/mℓ não exclui a possibilidade de câncer primário, metastático ou recorrente. Níveis elevados no câncer de cólon com linfonodos negativos podem identificar pacientes de maior risco que podem beneficiar-se da quimioterapia
- Padrões de mudança do CEA durante a quimioterapia
  - Um aumento ininterrupto indica ausência de resposta
  - Uma diminuição dos níveis indica resposta ao tratamento
  - Uma elevação da CEA durante semanas seguida de redução dos níveis indica uma resposta
  - Uma diminuição imediata e sustentada seguida de elevação indica ausência de resposta ao tratamento
  - Uma mudança de 25 a 35% dos valores basais de níveis iguais ou elevados durante os primeiros 2 meses de tratamento é significativa
  - A sobrevida é muito mais prolongada se houver redução dos títulos abaixo desse valor basal.

ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO

❑ Introdução

- O sistema de antígeno leucocitário humano (HLA), localizado no braço curto do cromossomo 6 na posição 6 p21.3, é o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) nos seres humanos, que contém um agrupamento de genes relacionados com o sistema imune. O HLA clássico estende-se por 3,6 Mb e é subdividido em três regiões: classe I, classe II e classe III. Cada região contém numerosos loci gênicos, incluindo genes expressos, transcrições e pseudogenes. Muitos loci HLA estão entre os genes mais polimórficos do genoma humano
- A região da classe I contém os genes que codificam os antígenos HLA de classe I "clássicos", HLA-A, HLA-B e HLA-C. Os antígenos de classe I, que são compostos por uma cadeia alfa e uma cadeia beta (beta-2 microglobulina codificada no cromossomo 15), são expressos em quase todas as células do corpo em densidade variável, exceto nos eritrócitos e trofoblastos. Essa região também contém outros genes HLA de classe I, como HLA-E, HLA-F e HLA-G; genes de cadeia relacionada (MIC-A e MIC-B) MHC da classe I; e uma variedade de outros genes, nem todos os quais estão relacionados com o sistema imune
- A região de classe II contém os genes que codificam as moléculas de classe II "clássicas", HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP. Os antígenos de classe II são apenas expressos nos linfócitos B, células dendríticas e monócitos e podem ser induzidos durante a inflamação em muitos outros tipos de células, que normalmente exibem pouca ou nenhuma expressão. As moléculas de classe II também são constituídas de uma cadeia alfa e de uma cadeia beta, ambas codificadas por genes dentro do MHC
- Entre a classe I e a classe II encontra-se a região de classe III. Essa região não contém nenhum dos genes HLA. Todavia, apresenta muitos genes importantes na resposta imune, como, por exemplo, complemento, fator de necrose tumoral e proteína do choque térmico
- As aplicações clínicas do HLA estão associadas às seguintes situações, porém sem se restringir a elas: transplante de órgãos sólidos, transplante de células-tronco, transfusão de plaquetas, associação a doenças e sensibilidade a fármacos.

❑ Métodos de análise

Tipagem HLA

- A tipagem HLA era originalmente realizada por sorologia. Em virtude de sua acurácia limitada, a tipagem HLA sorológica foi substituída, em grande parte, por métodos com base na PCR do DNA. Sondas de oligonucleotídios específicas de sequências (PCR-SSOP), amplificação de *primers* específicos de sequência (PCR-SSP) e tipagem com base na sequência (SBT) são comumente usadas nos laboratórios clínicos especializados em HLA
    - PCR-SSP: Múltiplos pares de *primers* de PCR, desenvolvidos para recombinar-se dentro de regiões de DNA presentes em determinados alelos ou grupos de alelos, são usados para amplificação por PCR. Na presença dos alelos correspondentes, seus amplicons específicos podem ser detectados por eletroforese em gel. O tamanho dos produtos de PCR precisa ser conhecido para a interpretação, e a migração na eletroforese precisa ser realizada por mais tempo para separar todos os fragmentos de PCR
    - PCR-SSOP: *Primers* de PCR específicos para locus são selecionados para amplificar o locus HLA de interesse, sendo o processo seguido de hibridização utilizando sondas de oligonucleotídios específicas de sequência. O genótipo HLA é referido em reações positivas para oligonucleotídios. Hoje em dia, a plataforma Luminex é o método PCR-SSOP mais comumente usado. Sondas de oligonucleotídios, ligadas de modo covalente a um conjunto de microesferas de polistireno carboxilado, são desenvolvidas para detectar especificamente as sequências de nucleotídios nos locais polimórficos das especificidades HLA
    - SBT: Trata-se da única técnica que detecta diretamente as sequências de nucleotídios de um alelo, possibilitando, assim, uma identificação exata. Um *software* para análise de sequências gera uma identificação final de alelos comparando a sequência de nucleotídios obtida com um banco de dados de todos os alelos conhecidos.

Análise para anticorpos anti-HLA

- O papel deletério dos anticorpos anti-HLA tornou-se mais aparente com o desenvolvimento de ensaios sensíveis para a identificação de especificidades de anticorpos previamente indetectáveis nesses últimos anos, substituindo os ensaios menos sensíveis de citotoxicidade dependente do complemento (CDC) com base no alvo dos linfócitos. Dependendo das necessidades de aplicação clínica, a análise de anticorpos anti-HLA por CDC, ELISA, citometria de fluxo e plataforma Luminex pode ser usada, seja individualmente ou em combinação, para caracterizar o anticorpo anti-HLA.

Prova cruzada com linfócitos T e B

- A prova cruzada é usada para determinar se o receptor tem anticorpos contra o doador potencial. O teste é realizado entre o soro do paciente e os linfócitos T e B do doador potencial. A citotoxicidade dependente do complemento (CDC), a CDC com antiglobulina humana (AHG-CDC) e a citometria de fluxo para prova cruzada são comumente usadas no laboratório. A sensibilidade dos métodos de prova cruzada varia muito; a CDC é a menos sensível, enquanto a citometria de fluxo é a que exibe maior sensibilidade. A obtenção de um resultado positivo constitui uma forte indicação de incompatibilidade HLA.

Monitoramento da pega do enxerto

- Fornecer ao médico informações acuradas sobre o estado do enxerto por meio de determinação quantitativa da proporção de células derivadas do doador e do receptor no período pós-transplante. As repetições curtas em *tandem* (STR) constituem os marcadores mais comumente usados para esse ensaio. As STR, também designadas como microssatélites, consistem em sequências curtas de DNA, distribuídas pelo genoma, que se repetem em *tandem* por um número variável de vezes. O número de repetições de diferentes marcadores STR varia entre indivíduos, produzindo um sistema altamente polimórfico que pode ser usado para a identificação de DNA derivado do doador e DNA derivado do paciente. Com a exceção dos gêmeos monozigóticos, a seleção cuidadosa de um número de marcadores STR possibilita a diferenciação da maior parte do DNA derivado do paciente daquele derivado do doador.

Leitura sugerida

Bontadini A. HLA techniques: Typing and antibody detection in the laboratory of immunogenetics. *Methods*. 2012; 56;471–476.

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA), TOTAL E LIVRE

❑ Definição

- O PSA é uma glicoproteína expressa pelo tecido prostático tanto normal quanto neoplá-sico. O PSA é específico do tecido prostático, e não do câncer de próstata. É consistentemente expresso em quase todos os cânceres de próstata, embora o nível de expressão em uma base celular seja mais baixo do que no epitélio prostático normal. O valor absoluto do PSA sérico é útil para determinar a extensão do câncer de próstata e avaliar a resposta ao tratamento do câncer de próstata. Seu uso como método de triagem para a detecção do câncer de próstata também é comum, embora controverso
- O PSA é encontrado principalmente em três formas no soro. Uma forma de PSA é envelopada pelo inibidor da protease, a alfa-2-macroglobulina, e demonstrou carecer de imunorreatividade. Uma segunda forma é encontrada complexada com outro inibidor da protease, a alfa-1 antiquimiotripsina (ACT). A terceira forma de PSA não está complexada ao inibidor da protease e é denominada "PSA livre". As últimas duas formas são imunologicamente detectáveis nos ensaios de PSA disponíveis no comércio e são designadas coletivamente como "PSA total"
- Os níveis de PSA livre isoladamente não demonstraram ser efetivos no manejo de pacientes e, portanto, não devem ser usados. Tanto as concentrações de PSA total quanto as de PSA livre devem ser determinadas na mesma amostra de soro e usadas para calcular a porcentagem de PSA livre. Os valores de porcentagem de PSA livre são então usados no controle de pacientes.

$$\frac{\text{PSA livre (ng/m}\ell\text{)}}{\text{PSA total (ng/m}\ell\text{)}} \times 100\% = \text{porcentagem de PSA livre}$$

- Valores de referência: ver Tabela 16.10.

❑ Uso

- Monitoramento de pacientes com história de câncer de próstata, como indicador precoce de recidiva e resposta ao tratamento
- Triagem para câncer de próstata.

❑ Interpretação

*Valores elevados**

- Doenças prostáticas
  - Câncer
  - Prostatite, 5 a 7 vezes
  - Hiperplasia prostática benigna
  - Isquemia prostática
  - Retenção urinária aguda, 5 a 7 vezes

Tabela 16.10 Valores de referência.

PSA total: < 4 ng/mℓ	
Probabilidade de câncer	**Níveis totais de PSA**
1%	0 a 2 ng/mℓ

15%	2 a 4 ng/mℓ
25%	4 a 10 ng/mℓ
> 50%	> 10 ng/mℓ
PSA livre: > 25% do PSA total	
Probabilidade de câncer	**Porcentagem de PSA livre**
56%	0 a 10%
28%	10 a 15%
20%	15 a 20%
16%	20 a 25%
8%	> 25%

- Manipulações
  - Massagem prostática, ≤ 2 vezes
  - Citoscopia: 4 vezes
  - Biopsia por agulha: > 50 vezes durante ≤ 1 mês
  - Ressecção transuretral: > 50 vezes
  - O toque retal aumenta significativamente o PSA se o valor inicial for de > 20 ng/mℓ e não constitui um fator de confusão nos níveis falsamente elevados de PSA
  - Radioterapia
  - Cateter de demora
  - Exercício vigoroso em bicicleta: ≤ 2 a 3 vezes por vários dias
- Prova do esforço: nenhuma alteração
- Fármacos (p. ex., testosterona)
- Flutuações fisiológicas: ≤ 30%
- O PSA não apresenta nenhum ritmo circadiano, porém pode ocorrer uma variação de 6 a 7% entre amostras coletadas no mesmo dia
- Os valores ambulatoriais são mais altos do que os valores de indivíduos sedentários, que podem diminuir ≤ 50% (média = 18%)
- A ejaculação provoca elevação transitória de < 1,0 ng/mℓ durante 48 h
- Fatores analíticos
  - Diferentes ensaios produzem valores diferentes
  - Reatividade cruzada de anticorpos
  - Altos títulos de anticorpos heterófilos
- Outras doenças/órgãos
  - Também encontrado em pequenas quantidades em outros cânceres (glândulas sudoríparas e salivares, mama, cólon, pulmão, ovário) e nas glândulas de Skene da uretra feminina e placenta a termo
  - Insuficiência renal aguda
  - Infarto agudo do miocárdio.

Valores diminuídos

- Ejaculação em 24 a 48 h
- Castração
- Fármacos antiandrogênicos (p. ex., finasterida)

- Radioterapia
- Prostatectomia
- O PSA cai 17% em 3 dias após imobilização em hospital
- Artefato (p. ex., coleta incorreta da amostra; níveis muito altos de PSA)
- A finasterida (inibidor da 5-α-redutase) diminui o PSA em 50% depois de 6 meses em homens sem câncer.

❑ **Limitações**

- O PSA tem sido recomendado pela American Cancer Society para uso em combinação com TR para a detecção precoce do câncer de próstata que começa aos 50 anos de idade nos homens, com expectativa de vida de pelo menos 10 anos. Os homens de alto risco, como os afrodescendentes ou com história familiar da doença, podem começar a realizar o teste mais cedo
- Os níveis de PSA que são determinados repetidamente com o passar do tempo podem variar, devido à imprecisão da análise e à variabilidade biológica, visto que o verdadeiro nível de PSA em determinado homem difere em diferentes medições. Isso pode levar potencialmente a uma elevação aparente dos níveis de PSA, quando na verdade não houve nenhuma elevação verdadeira
- Recomenda-se fortemente que o mesmo método de ensaio seja usado para monitoramento longitudinal
- Uma alteração do PSA de > 30% em homens com nível inicial de PSA inferior a 2,0 ng/mℓ tende a indicar uma verdadeira alteração além da variação aleatória normal
- Os níveis aceitáveis de PSA não estão tão bem definidos após radioterapia, em que os níveis podem não alcançar valores indetectáveis. Com um valor mínimo de < 0,5 ng/mℓ, é pouco provável a ocorrência de recidiva com 5 anos de tratamento. A recidiva bioquí-mica foi definida pela ASTRO como três elevações consecutivas do PSA acima do valor mínimo
- Os inibidores da 5-α-redutase podem afetar os níveis de PSA em alguns pacientes. Outros fármacos utilizados no tratamento da hiperplasia prostática benigna também podem afetar os níveis de PSA. Os fármacos que reduzem os níveis de PSA incluem busserrelina, finasterida e flutamida. É preciso ter cautela na interpretação dos resultados de pacientes em uso desses fármacos
- Embora a triagem para câncer de próstata com PSA possa reduzir a mortalidade por câncer de próstata, a redução do risco absoluto é pequena. A ACS recomenda que sejam fornecidas informações suficientes sobre os riscos e benefícios da triagem e do tratamento aos pacientes para tomar uma decisão compartilhada informada. Para aqueles que decidem efetuar a triagem, o PSA com ou sem TR para homens de risco médio é iniciado aos 50 anos de idade. A triagem não deve ser oferecida a homens cuja expectativa de vida seja de < 10 anos. Pacientes que apresentam níveis de > 2,5 ng/mℓ devem ser sub-metidos a exame anual
- As diretrizes da AUA recomendam a triagem para homens com menos de 40 anos de idade e não recomendam a triagem de rotina para homens de risco médio de 40 a 54 anos de idade, homens com mais de 70 anos e homens com expectativa de vida de < 10 a 15 anos
- A USPSTF recomenda que os homens não sejam submetidos a triagem para câncer de próstata. Aconselham que os homens que solicitam uma triagem sejam incentivados a tomar uma decisão informada.

ANTIGLOBULINA, TESTES DIRETO E INDIRETO (DAT E IAT)

❑ **Definição**

- Anteriormente conhecidos como DAT e IAT, esses testes desempenham um importante papel na medicina transfusional, bem como no diagnóstico das anemias hemolíticas imunes (ver p. 190), visto que detectam anticorpos ligados aos eritrócitos (DAT) ou no soro (teste da antiglobulina indireto – IAT). Nos pacientes que não receberam transfusão nos 3 meses precedentes, a obtenção de um resultado positivo no DAT quase sempre revela a presença de anticorpos autoimunes
- O TAI é usado para demonstrar reações *in vitro* entre eritrócitos e anticorpos que sensibilizam eritrócitos

que expressam o antígeno correspondente. O soro ou o plasma do paciente é incubado com eritrócitos, que são então lavados para remover as globulinas não ligadas. A aglutinação que ocorre quando se acrescenta o reagente antiglobulina indica uma reação entre os anticorpos séricos (que resultam, habitualmente, de imunização por transfusões prévias) e os eritrócitos

- O reagente antiglobulina consiste, na maioria dos casos, em anticorpos de coelho contra a IgG humana. Outros reagentes usados no DAT incluem anticomplemento (anti-C3 dg), ou uma mistura de anti-IgG e anti-C3 dg. Se o DAT for positivo após transfusões recentes, os anticorpos podem ser eluídos dos eritrócitos, sendo, em seguida, identificados.

❑ Uso

- O DAT é utilizado sempre que houver suspeita de hemólise dos eritrócitos causada por autoanticorpos. O teste determina se os eritrócitos foram recobertos *in vivo* com imunoglobulinas, complemento ou ambos
- A utilidade do IAT no banco de sangue reside na sua elevada sensibilidade para detecção de vários anticorpos IgG no soro do receptor antes de transfusões. Constitui parte do teste de triagem de anticorpos. É utilizado para detectar a presença de aloanticorpos contra antígenos de grupos sanguíneos não AB0
- Nos casos de anemia hemolítica autoimune grave, tanto o DAT quanto o IAT podem ser positivos, devido à eluição dos anticorpos em excesso das membranas eritrocitárias, que passam para o soro.

❑ Interpretação

- Tanto o DAT quanto o IAT são expressos e interpretados como positivos ou negativos
- O DAT é positivo sempre que os eritrócitos do paciente estiverem cobertos com auto-anticorpos, que foram produzidos contra os próprios eritrócitos do paciente. É também positivo quando aloanticorpos na circulação de um receptor reagem com antígenos nas hemácias recém-transfundidas, bem como quando houver aloanticorpos na circulação materna, que atravessam a placenta e revestem os eritrócitos fetais. Anticorpos contra certos fármacos também podem ligar-se à membrana eritrocitária, resultando em um teste positivo
- O IAT é positivo quando houver aloanticorpos séricos em pacientes previamente transfundidos e imunizados contra antígenos eritrocitários não próprios.

❑ Limitações

- A obtenção de um DAT positivo indica a presença de autoanticorpos contra os eritró-citos, aloanticorpos após transfusões ou revestimento dos eritrócitos com imunoglobulinas em excesso. Exige uma pesquisa adicional para elucidar a etiologia das imunoglobulinas mediante testes para especificidade dos anticorpos: crioaglutininas (ver p. 190 em anemias hemolíticas), anticorpo de Donath-Landsteiner (ver p. 193), bem como eletroforese das proteínas séricas ou imunofixação quando há suspeita de doença plasmocitária (ver p. 241). Além disso, é preciso excluir a administração de determinados fármacos (α-metildopa, penicilina IV ou procainamida) e transfusões recentes
- Um DAT negativo não exclui a possibilidade de hemólise, mas apenas a hemólise de etiologia autoimune. Por exemplo, o DAT é negativo em alguns casos de anemias hemolíticas induzidas por fármacos, hemoglobinopatias, esferocitose hereditária e outras anemias hemolílicas hereditárias
- A obtenção de um IAT positivo exige maior pesquisa para identificar com mais precisão o(s) antígeno(s) agressor(es).

ANTI-HIPERTENSIVOS

Ver Fármacos Cardiovasculares.

ANTI-INFLAMATÓRIOS

Ver Paracetamol, salicilatos.

ANTINEOPLÁSICOS

Ver Metotrexato.

ANTIPSICÓTICOS

❑ Definição

- Os antipsicóticos são fármacos neurolépticos que pertencem aos seguintes grupos: fenotiazinas, tioxantenos, dibenzoxazepinas, di-hidroindois, butirofenonas e difenilbutilpiperidina e metal alcalino. Antipsicóticos típicos: clorpromazina, flufenazina, tioridazina, tioxanteno, haloperidol e loxapina. Antipsicóticos atípicos: clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona
- Outro agente: lítio
- Valores de referência: ver Tabela 16.11.

Tabela 16.11 Níveis normais de antidepressivos.

	Valores de referência	Nível tóxico
Lítio	0,4 a 1,0 mEq/ℓ (nível sérico mínimo – 12 h após a administração da dose)	> 1,5 mEq/ℓ
Haloperidol	2,0 a 15,0 ng/mℓ	
Olanzapina	5 a 75 ng/mℓ	
Clozapina	100 a 700 ng/mℓ	
Flufenazina	0,2 a 2,0 ng/mℓ	
Clorpromazina	Terapêuticos no adulto: 50 a 300 ng/mℓ	Adulto: > 500 ng/mℓ
	Terapêuticos em crianças: 30 a 80 ng/mℓ	Criança: > 200 ng/mℓ

❑ Uso

- Tratamento das psicoses, esquizofrenia, mania, síndrome de Tourette (haloperidol).

❑ Limitações

- Imunoensaio: RIA – inespecífico, semiquantitativo, devido a uma reatividade cruzada variável com o fármaco original e metabólitos
- Fluorometria: inespecífica, semiquantitativa, devido a interferências dos metabólitos
- As amostras hemolisadas são inaceitáveis. Remover o soro do coágulo o mais rápido possível
- Lítio: Os tubos com heparina e fluoreto de sódio/oxalato de potássio para lítio são ina-ceitáveis.

ANTITROMBINA

❑ Definição

- A antitrombina (AT), também conhecida com antitrombina III, é um inibidor natural da trombina e de outros fatores da coagulação essenciais na cascata da coagulação. É sintetizada no fígado. Quando houver heparina, a atividade da AT aumenta aproximadamente 1.000 vezes
- Valores de referência (para atividade funcional): 75 a 125%. O ensaio funcional pode ser realizado em um

sistema de detecção de coágulo ou em um sistema cromogênico. Os valores de referência para antígeno são iguais aos do ensaio funcional, porém este último raramente é necessário na prática clínica.

❑ Uso

- Como a deficiência de AT pode resultar em síndrome trombofílica, a sua determinação está indicada nos casos de suspeita de trombofilia congênita. É também útil na determinação do prognóstico na coagulação intravascular disseminada (coagulação intravascular disseminada), visto que os níveis se tornam acentuadamente diminuídos nos casos graves.

❑ Interpretação

- Foram relatadas deficiências adquiridas na doença hepática grave, em algumas neopla-sias malignas, uso de anovulatórios orais, síndrome nefrótica e infecções graves, especialmente quando associadas à coagulação intravascular disseminada (o ensaio é útil para determinar a gravidade da coagulação intravascular disseminada: diminui paralelamente com a gravidade crescente da síndrome)
- A AT não é afetada pela deficiência de vitamina K ou por antagonistas da vitamina K
  - Diminui durante a terapia com heparina
  - A deficiência grave pode resultar em diminuição do efeito anticoagulante da heparina.

❑ Limitações

- A amostra coagulada, o enchimento incompleto dos tubos de ensaio, a lipemia intensa, as amostras ictéricas e a hemólise produzem resultados não confiáveis
- A terapia com heparina interfere na determinação do coagulante, mas não no ensaio cromogênico
- Os resultados da AT são afetados pelo uso de inibidores da trombina, como a hirudina (ou seus congêneres) ou a argatrobana e os fármacos antitrombínicos mais recentes.

APOLIPOPROTEÍNAS A-1 E B

❑ Definição

- Uma apolipoproteína é um componente proteico de lipoproteína, cuja principal função consiste no transporte dos lipídios. As apolipoproteínas desempenham um importante papel na manutenção da integridade estrutural e solubilidade das lipoproteínas e também desempenham uma importante função no reconhecimento do receptor de lipoproteína e na regulação de determinadas enzimas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas. A apolipoproteína A (apo-A; também conhecida como Apo A-1) é a principal proteína (90%) das HDL. A apolipoproteína B (apo B) é o principal componente proteico da lipoproteína de baixa densidade e é importante na regulação da síntese e do metabolismo do colesterol
- Valores de referência:
  - Apo A-1
    - Homem: 94 a 178 mg/dl
    - Mulher: 101 a 199mg/dl
  - Apo B
    - Homem: 55 a 140 mg/dl
    - Mulher: 55 a 125 mg/dl
  - Razão Apo B/A-1
    - Metade do risco
    - Homem: 0,4
    - Mulher: 0,3
  - Risco médio

        - Homem: 1,0
        - Mulher: 0,9
    - Duas vezes o risco médio
        - Homem: 1,6
        - Mulher: 1,5.

❑ Uso

- Para avaliar o risco de DAC: Os níveis de apo A-1 estão inversamente associados à doença cardiovascular prematura e doença vascular periférica. A razão entre apo A e apo B tem mais sensibilidade e especificidade para a DAC do que cada lipídio individual ou lipoproteínas
- Para avaliar a doença aterosclerótica
- Para detectar a doença de Tangier.

❑ Interpretação

Valores elevados da Apo A-1

- Hiperalfalipoproteinemia familiar (distúrbio genético raro)

Valores diminuídos da Apo A-1

- Nefrose e insuficiência renal crônica
- Hipoalfalipoproteinemia familiar (distúrbio genético raro)
- Diabetes melito não controlado
- Deficiência de Apo C-II
- Doença da Apo A-1 Milano
- Deficiência de Apo A-1-C-III
- Doença hepatocelular
- Doença de Parkinson

Valores elevados da Apo B

- Doença hepática
- Hiperlipoproteinemia IIa, IIb e V
- Síndrome de Cushing
- Porfiria
- Síndrome de Werner
- Diabetes melito
- Hiperlipidemia combinada familiar
- Hipotireoidismo
- Síndrome nefrótica, insuficiência renal

Valores diminuídos da Apo B

- Doença de Tangier
- Hipertireoidismo
- Hipobetalipoproteinemia
- Deficiência de Apo C-II
- Desnutrição
- Síndrome de Reye
- Doença grave
- Cirurgia

- Abetalipoproteinemia
- Cirrose

❑ Limitações

- Fármacos que afetam a apo A-1:
  - Valores elevados: carbamazepina, estrogênios, etanol, lovastatina, niacina, anovulatórios orais, fenobarbital, pravastatina, sinvastatina
  - Valores diminuídos: androgênios, betabloqueadores, diuréticos e progestinas
- Outros fatores que afetam a apo A-1:
  - Valor elevado: exercício
  - Valor diminuído: tabagismo, gravidez, dieta rica em gorduras poli-insaturadas, redução do peso
- Fármacos que afetam a apo B:
  - Valor elevado: androgênios, betabloqueadores, diuréticos, progestinas
  - Valor diminuído: estrogênio, lovastatina, sinvastatina, niacina e tiroxina
- Outros fatores que afetam a apo B:
  - Valor elevado: gravidez
  - Valor diminuído: dieta rica em gorduras poli-insaturadas e com baixo teor de colesterol, redução do peso
- Outros: a apo A-1 e a apo B são reagentes de fase aguda e, portanto, não devem ser determinadas em pacientes doentes.

ATIVIDADE DA RENINA PLASMÁTICA

❑ Definição

- A atividade da renina é medida indiretamente pela incapacidade do plasma do paciente de gerar angiotensina
- Valores de referência:
  - Sangue do cordão umbilical: 4,0 a 32,0 ng/mℓ/hora
  - Recém-nascido (1 a 7 dias): 2,0 a 35,0 ng/mℓ/hora
  - Criança, dieta com teor normal de sódio, decúbito dorsal:
    - 1-12 meses: 2,4 a 37,0 ng/mℓ/hora
    - 1-3 anos: 1,7 a 11,2 ng/ml/hora
    - 3-5 anos: 1,0 a 6,5 ng/ml/hora
    - 5-10 anos: 0,5 a 5,9 ng/ml/hora
    - 10-15 anos: 0,5 a 3,3 ng/ml/hora
  - Adulto, dieta com teor normal de sódio
    - Decúbito dorsal: 0,2 a 1,6 ng/mℓ/hora
    - Posição ortostática: 0,7 a 3,3 ng/ml/hora
- Os valores normais dependem do laboratório e do estado prevalecente do Na e K, estado de hidratação e postura do paciente. Apenas os valores estimulados têm valor prático na avaliação de pacientes hipertensos.

❑ Uso

- Especialmente útil para o diagnóstico de hipertensão arterial curável (p. ex., aldosteronismo primário, estenose unilateral da artéria renal)
- Pode ajudar a diferenciar pacientes com excesso de volume (p. ex., aldosteronismo primário que

apresentam ARP baixa daqueles com ARP média a elevada; se este último grupo exibir uma elevação acentuada da ARP durante o teste com captopril, é preciso efetuar uma investigação para hipertensão renovascular, enquanto os pacientes com pouco ou nenhum aumento provavelmente não têm hipertensão renovascular curável

- Critérios para o teste de captopril para hipertensão renovascular: ARP estimulada ≥ 12 μg/ℓ/hora, aumento absoluto da ARP ≥ 10 μg/ℓ/hora; aumento da ARP ≥ 150% (ou ≥ 400% se o valor basal for de < 3 μg/ℓ/hora)
- Em crianças com a forma perdedora de sal de hiperplasia suprarrenal congênita, devido à deficiência de 21-hidroxilase, a gravidade da doença está relacionada com o grau de aumento da ARP. O nível de ARP pode servir como guia para a terapia de reposição adequada com mineralocorticoides.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Aldosteronismo secundário (habitualmente níveis muito altos), especialmente hipertensão maligna ou grave, 50 a 80% dos pacientes com hipertensão renovascular (Tabela 16.12)
  - Uma ARP normal ou alta tem valor limitado para diagnóstico ou exclusão de hipertensão vascular renal
  - Valores muito altos de ARP são altamente preditivos, porém têm pouca sensibilidade
  - A ARP baixa utilizando um nomograma de renina-sódio em pacientes não tratados com nível de creatinina sérica normal constitui uma forte indicação contra esse diagnóstico
- Quinze por cento dos pacientes com hipertensão essencial (hipertensão com renina alta)
- Tumores renais produtores de renina
- Redução do volume plasmático devido a dieta hipossódica, uso de diuréticos, hemorragia, doença de Addison
- Alguns estados normotensivos edematosos (p. ex., cirrose, nefrose, insuficiência cardíaca congestiva)
- Perda de sódio ou de potássio devido a doença GI ou em 10% dos pacientes com insuficiência renal crônica
- Gravidez normal
- Feocromocitoma
- Segunda metade do ciclo menstrual (aumento de duas vezes)
- Posição ortostática durante 4 h (aumento de duas vezes)
- Pacientes ambulatoriais em comparação com pacientes acamados
- Síndrome de Bartter
- Vários fármacos (diuréticos, inibidores da ECA, vasodilatadores; algumas vezes por antagonistas do cálcio e alfabloqueadores, por exemplo, diazóxido, estrogênios, furosemida, guanetidina, hidralazina, minoxidil, espironolactona, tiazídicos).

Tabela 16.12 Diferenciação do aldosteronismo primário e secundário com base em exames de sangue e sinais/sintomas clínicos.

	Aldosteronismo primário		Aldosteronismo secundário	
	Adenoma	**Hiperplasia**	**Hipertensão**	**Edema**
Aldosterona	↑	↑	↑↑	↑
ARP	↓	N/↑	↑↑	↑
Sódio sérico	N/↑	N	↑↑	↑
Potássio sérico	↓	N/↓	↓	N/↓
Edema	0	0	0	Presente

Hipertensão	↑	↑	↑↑↑↑	N/↑

↑, elevação; ↓, diminuição; N, normal.

Valores diminuídos

- Noventa e oito por cento dos casos de aldosteronismo primário. Habitualmente ausente ou baixa, podendo ser aumentada menos ou não aumentada pela depleção de sódio e deambulação, em contraste com o aldosteronismo secundário. A ARP nem sempre pode ser suprimida no aldosteronismo primário; pode ser necessário repetir o teste para estabelecer o diagnóstico. Uma ARP normal não afasta a possibilidade desse diagnóstico; não se trata de um teste de triagem confiável
- Hipertensão devido à estenose unilateral da artéria renal ou doença parenquimatosa renal unilateral
- Aumento do volume plasmático devido à dieta rica em sódio, administração de esteroides retentores de sal
- 18 a 25% dos pacientes com hipertensão essencial (hipertensão essencial com renina baixa) e 6% dos controles normais
- Idade avançada em pacientes tanto normais quanto hipertensos (diminuição de 35% da terceira à oitava década de vida)
- Pode estar também diminuída na HSRC secundária à deficiência de 11-hidroxilase ou 17-hidroxilase, com secreção excessiva de outros mineralocorticoides
- Raramente na síndrome de Liddle e com ingestão excessiva de alcaçuz
- Uso de vários fármacos (propranolol, clonidina, reserpina; ligeiramente com a metildopa)
- Em geral, não pode ser estimulada por restrição de sal, diuréticos e posição ortostática, que provocam depleção do volume plasmático; por conseguinte, deve ser medida antes e depois da administração de furosemida e 3 a 4 h de deambulação.

❑ Limitações

- A atividade da renina plasmática não pode ser interpretada se o paciente estiver sendo tratado com espironolactona (Aldactone®). A espironolactona deve ser interrompida por 4 a 6 semanas antes da realização do teste
- Os inibidores da ECA têm o potencial de "elevar falsamente" a ARP. Por conseguinte, no paciente tratado com inibidor da ECA, o achado de níveis detectáveis de ARP ou de baixa razão AS-ARP não exclui o diagnóstico de aldosteronismo primário. Além disso, um forte preditor de aldosteronismo primário consiste em níveis de ARP indetectavelmente baixos em um paciente em uso de inibidor da ECA
- Não tem utilidade para a determinação da concentração plasmática de renina
- Esse teste não deve ser solicitado para pacientes que recentemente receberam radioi-sótopos, seja para tratamento ou para fins de diagnóstico, devido à sua interferência potencial no ensaio. Não se pode recomendar um intervalo de tempo antes da coleta, visto que ele depende do isótopo administrado, da dose usada e da taxa de depuração de cada paciente.

Leitura sugerida

Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension: State of the art. *Ann Intern Med.* 1992; 117:845.

AUTOANTICORPOS ESPERMATOZOIDES

❑ Definição

- O teste de ligação immunobead para anticorpos antiespermatozoides identifica a presença de anticorpos nos espermatozoides por classe de Ig e especificidade geral (cabeça, peça intermediária, cauda), em virtude de sua capacidade de aglutinar partículas de poliacrilamida cobertas com anticorpos anti-Ig específicos de classe

- Valores de referência: ≤ 20% de espermatozoides ligados a *immunobeads*.

❑ Uso

- Confirmação de autoimunidade aos espermatozoides, conforme sugerido pela presença de espermatozoides aglutinados e/ou redução da motilidade na análise do sêmen. Apesnas os anticorpos das classes IgG e IgA são clinicamente significativos.

❑ Interpretação

Valores elevados	Valores diminuídos
■ Autoimunidade aos espermatozoides (clinicamente significativa se > 50% dos espermatozoides estiverem recobertos ou se houver outras evidências de comprometimento da capacidade de fertilização)	■ Nenhum limite inferior definido

❑ Limitações

- O volume mínimo de amostra para análise microscópica é de 0,1 ml.

Leitura sugerida

Bohring C, Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod*. 2003;18:915–924.

AUTOANTICORPOS ANTI-ILHOTAS PANCREÁTICAS

❑ Definição

- O teste dos autoanticorpos (anti-ilhotas) (AAI) relacionado com diabetes melito é solicitado principalmente para ajudar a diferenciar o DM tipo 1 autoimune do DM de outras etiologias (p. ex., diabetes em consequência de obesidade e resistência à insulina). Juntamente com a história familiar, a tipagem HLA e a determinação de outros autoanticorpos contra as células das ilhotas, a medição dos autoanticorpos anti-insulina mostrase útil para prever o futuro desenvolvimento de DM tipo 1 em crianças, adolescentes e adultos jovens assintomáticos. Se for constatada a presença de AAI, autoanticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico ou autoanticorpos associados ao insulinoma-2 em um indivíduo com DM, estabelece-se o diagnóstico de DM tipo 1
- Valores de referência: negativo.

❑ Uso

- Diagnóstico diferencial do DM tipo 1 *versus* tipo 2
- Avaliação de diabéticos com resistência à insulina
- Pesquisa de hipoglicemia em indivíduos não diabéticos
- Marcador para DM tipo 1. Em 95% dos casos de DM tipo 1 de início recente, ≤ 1 de 4 é positivo (ver Tabela 16.13).

Tabela 16.13 Anticorpos autoimunes no DM tipo 1.

Anticorpo anti-ilhotas	Frequência de ocorrência
Autoanticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico*	70 a 80%
Autoanticorpos anticitoplasma de células das ilhotas	70 a 80%
Autoanticorpos anti-insulina	Adultos < 10%; crianças cerca de 50% a cerca de 60%

Autoanticorpos associados ao insulinoma-2 (IA-2A)	(> 60%)

❑ Limitações

- O teste para AAI deve ser realizado antes de iniciar a terapia com insulina
- Crianças com início de DM tipo 1 são mais comumente positivas para AAI do que adultos. Até 80% dos pacientes com DM tipo 1 de início recente antes dos 5 anos de idade apresentam AAI, em comparação com apenas cerca de 30% dos adultos.

AUTOANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS

❑ Definição

- Os anticorpos antitireoide peroxidase (TPO) são autoanticorpos contra a enzima peroxidase. Essa enzima catalisa a iodação da tirosina na tireoglobulina (Tg) durante a biossíntese de T_3 e T_4. Historicamente, esses anticorpos eram designados como anticorpos antimicrossomais (AMA), visto que eles se ligam à parte microssomal das células da tireoide. Pesquisas recentes identificaram a tireoide peroxidase como principal componente antigênico dos microssomos. A determinação dos anticorpos anti-TPO substituiu essencialmente a determinação dos anticorpos antimicrossomais. Em praticamente todos os casos de doença de Hashimoto e na maioria dos casos de doença de Graves, os anticorpos anti-TPO estão elevados. Níveis elevados de anticorpos anti-TPO, no contexto da apresentação clínica do hipotireoidismo, confirmam o diagnóstico de doença de Hashimoto. A medição dos autoanticorpos anti-Tg tem maior utilidade na avaliação de amostras para determinação da Tg, visto que esses autoanticorpos podem interferir tanto nos imunoensaios competitivos quanto nos ensaios imunométricos para Tg
- Valores de referência:
  - Anticorpos anti-Tg: < 40 UI/mℓ
  - Anticorpos TPO: < 35 UI/mℓ

❑ Uso

- Para avaliar o estado de autoanticorpos antitireoidianos em pacientes com doença da tireoide
- Para distinguir a tireoidite subaguda da tireoidite de Hashimoto, visto que a presença de anticorpos é mais comum nesta última
- Algumas vezes útil para distinguir a doença de Graves do bócio multinodular tóxico, quando os achados físicos não são diagnósticos
- Os anticorpos contra o receptor da tireoide são principalmente usados na doença de Graves, especialmente como preditor de recidiva do hipertireoidismo.

❑ Interpretação

- Resultado positivo em aproximadamente 95% dos casos de doença de Hashimoto e em cerca de 85% dos casos de doença de Graves. A obtenção de títulos muito altos é sugestiva de tireoidite de Hashimoto, porém a sua ausência não a exclui. Ocorrem títulos inferiores a 1:1.000 praticamente apenas na doença de Graves ou na tireoidite de Hashimoto.

Valores elevados

- Títulos significativos de anticorpos antimicrossomais indicam tireoidite de Hashimoto ou tireoidite pós-parto
- Um título significativo de anticorpos em paciente eutireoidiano com exoftalmia unilateral sugere o diagnóstico de doença de Graves eutireoidiana. Títulos elevados em um paciente com doença de Graves devem orientar o cirurgião para a realização de uma tireoidectomia mais limitada, a fim de evitar a ocorrência de hipotireoidismo póstireoidectomia tardio

- Resultado ocasionalmente positivo no carcinoma papilar-folicular da tireoide, tireoidite subaguda (brevemente) e tireoidite linfocítica (indolor) (em aproximadamente 60% dos pacientes)
- O linfoma primário da tireoide frequentemente apresenta títulos muito elevados. Esse resultado deve sugerir a necessidade de biopsia no paciente idoso com tireoide firme e de volume aumentado
- Presença de baixos títulos em > 10% da população normal, aumentando com a idade
- Outras doenças autoimunes (p. ex., AP, AR, LES, miastenia gravis).

Valores diminuídos

- Na ausência de anticorpos, a tireoidite de Hashimoto constitui uma causa muito improvável de hipotireoidismo.

❑ Limitações

- Anticorpos anti-Tg podem interferir na determinação da Tg sérica.

BARBITÚRICOS

- Definição e uso
- Classe mais antiga de depressores do SNC. Foram substituídos, em grande parte, pelos benzodiazepínicos e por hipnóticos mais recentes, como zolpidem. Principal uso atual como anticonvulsivantes, para tratamento da enxaqueca e na redução do edema cerebral e pressão intracraniana em consequência de traumatismo cranioencefálico
    - Triagem
        - Imunoensaios para analisadores químicos automáticos
        - Urina
            - Analito-alvo – secobarbital
            - Concentração de corte – 200 ou 300 ng/ml
            - Reatividade cruzada – aproximadamente 100% com amobarbital, 60 a 90% com butabarbital, butalbital, pentobarbital e fenobarbital
        - Soro/plasma/sangue
            - EMIT, ELISA, FPIA
            - Analito-alvo – secobarbital
            - Concentração de corte – 10 a 50 ng/mℓ para ELISA; 1.000 ng/mℓ para EMIT
            - Reatividade cruzada – depende do reagente do *kit* do fabricante:
            - Baixa reatividade cruzada com amobarbital, fenobarbital, butabarbital e butalbital e reatividade cruzada elevada com tiopental e pentobarbital
            - Em geral, o FPIA demonstra mais reatividade cruzada do que o EMIT a outros barbitúricos
- Confirmação: cromatografia ou espectrofotometria UV visível
    - Necessidade de amostra pré-tratamento
    - Cromatografia gasosa
    - HPLC
    - CG/EM
        - CL/EM
        - Limite de quantificação: dependente do analito – 0,5 a 5,0 µg/mℓ

BENZODIAZEPÍNICOS

❑ Definição

- Classe de fármacos com estrutura química de três anéis, que consistem em um anel ben-zeno, um anel diazepina de sete membros e um anel fenila ligado à posição 5 do anel diazepina. A atividade depressora desses fármacos no SNC é mediada pelo transmissor GABA
- Agentes específicos: alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, temazepam, oxazepam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, clonazepam e triazolam
- Valores de referência: ver Tabela 16.14.

Tabela 16.14 Valores de referência dos benzodiazepínicos.

	Valores de referência (soro/plasma; (ng/mℓ)
Alprazolam	10 a 100
Clordiazepóxido	500 a 2.500
Clonazepam	5 a 75
Diazepam	100 a 1.500 (podendo ser mais altos para controle da abstinência de álcool e em pacientes esquizofrênicos)
Flunitrazepam	10 a 20
Lorazepam	5 a 240
Midazolam	8 a 150 (valores mais altos para anestesia cirúrgica, podendo ser > 1.000)
Oxazepam	300 a 1.500
Temazepam	200 a 1.200
Triazolam	2 a 10

❑ Uso

- Auxílio no tratamento dos ataques de pânico, transtorno do pânico e agorafobia (alprazolam, clonazepam)
- Tratamento da ansiedade (diazepam, lorazepam)
- Tratamento das crises convulsivas (diazepam, clonazepam)
- Tratamento da insônia (temazepam, triazolam)
- Sedação pré-operatória e auxílio na indução de anestesia cirúrgica (midazolam, diazepam, lorazepam)
- Relaxamento muscular (diazepam)
- Tratamento da dependência de álcool (clordiazepóxido, diazepam).

❑ Interpretação

- Quando se avaliam as concentrações no plasma/soro, é preciso considerar o efeito de múltiplos componentes ativos. Quando se avaliam as concentrações na urina, pode-se detectar o metabólito, mais do que o fármaco original. Os metabólitos ativos são os seguintes:
  - Alprazolam: alfa-hidroxi alprazolam
  - Flunitrazepam: 7-aminoflunitrazepam
  - Midazolam: alfa-hidroxi e 4-hidroxi midazolam
  - Triazolam: alfa-hidroxi e 4-hidroxi triazolam
  - Diazepam: nordazepam, temazepam, oxazepam
  - Clordiazepóxido: demoxepam, norclordiazepóxido, nordiazepam, oxazepam
  - Temazepam: oxazepam.

❑ Limitações

- Teste: rastreamento por imunoensaio para urina e soro
  - ELISA (soro)
    - Analito-alvo: temazepam
    - Concentração de corte: 10 ng/ml
    - Ausência de reação cruzada com clonazepam, flunitrazepam, lorazepam e metabólitos e oxazepam
  - EMIT (soro/urina)
    - Analito-alvo: nitrazepam (urina), diazepam (soro)
    - Concentração de corte: 200 ou 300 ng/mℓ de urina, 50 ng/mℓ de soro
    - Devido à baixa reatividade cruzada, essa técnica *não* detecta o flunitrazepam, o clonazepam e o lorazepam (urina); baixa reatividade cruzada com clordiazepóxido e demoxepam (soro)
    - Reatividade cruzada com alprazolam dependente do fabricante
- Confirmação para urina e soro
  - É necessária uma amostra antes do tratamento
  - Pode ser necessária a derivatização para a detecção dos metabólitos
  - A hidrólise das amostras de urina aumenta a capacidade de detecção
  - Cromatografia gasosa (CG)
  - HPLC
  - Os benzodiazepínicos em baixas doses podem não ser mensuráveis pela CG e HPLC (triazolam, flunitrazepam)
  - CG/EM
  - CL/EM
  - Fármaco-alvo: fármaco original e metabólitos
  - Limite de quantificação: tipicamente 5 a 20 ng/mℓ.

BETA-2 MICROGLOBULINA, SORO, URINA, LÍQUIDO CEREBROSPINAL

❑ Definição

- Aβ2-microglobulina é um peptídio de 100 aminoácidos associado à membrana celular, um componente do complexo HLA dos linfócitos. Como está presente em todas as células nucleadas e é quase totalmente reabsorvida e catabolizada pelos túbulos proximais, a β2-microglobulina serve como marcador de ativação imune e função tubular proximal. É encontrada em quase todos os líquidos corporais
- Valores de referência:
  - Soro: homem: 0,60 a 2,28 mg/ℓ mulher: 0,60 a 2,45 mg/ℓ
  - Urina: 0 a 300 μg/ℓ
  - LCS: 1,5 + 0,2 mg/ℓ

❑ Uso

- Marcador prognóstico para alguns distúrbios linfoproliferativos (leucemia linfocítica aguda do adulto, AIDS)
- Avaliação do prognóstico do mieloma múltiplo (como marcador tumoral, aβ2-micro-globulina reflete a carga de linfócitos tumorais) Avaliação dos distúrbios tubulares renais, índice de TFG
- Os níveis deβ2-microglobulina no LCS têm sido usados como indicador de doença para uma variedade de condições, incluindo esclerose múltipla, doença neuro-Behçet, sarcoidose, complexo de demência da AIDS e metástases meníngeas, especialmente disseminação meníngea da leucemia aguda e do linfoma maligno.

❑ Interpretação

Valores elevados

- AIDS
- Toxicidade dos aminoglicosídios
- Amiloidose
- Distúrbios autoimunes
- Câncer de mama
- Doença de Crohn
- Síndrome de Felty
- Hepatite
- Hepatoma
- Hipertireoidismo
- Inflamação de todos os tipos
- Leucemia (linfocítica crônica)
- Câncer de pulmão
- Linfoma
- Mieloma múltiplo
- Intoxicação por metais pesados, como mercúrio ou cádmio
- Diálise renal
- Doença renal (glomerular): apenas soro; doença renal (tubular): apenas urina
- Sarcoidose
- LES
- Vasculite
- Infecções virais (p. ex., CMV).

Valores diminuídos

- Doença renal (glomerular): apenas urina; doença renal (tubular): apenas soro
- Resposta à zidovudina (AZT).

❑ Limitações

- Os fármacos e as proteínas que podem aumentar os níveis séricos de β2-microglobulina incluem: cefuroxima, ciclosporina A, gentamicina, α-interferona, pentoxifilina, fator de necrose tumoral, lítio e meios de contraste radiográficos
- Os fármacos passíveis de diminuir os níveis séricos deβ2-microglobulina incluem a zidovudina
- Os fármacos passíveis de aumentar os níveis urinários deβ2-microglobulina incluem: azatioprina, cisplatina, ciclosporina A, furosemida, gentamicina, manitol, nifedipino, sisomicina e tobramicina
- Os fármacos que podem diminuir os níveis urinários deβ2-microglobulina incluem o cilostazol.

BETA-HIDROXIBUTIRATO

❑ Definição

- Na CAD, são produzidos três corpos cetônicos: o BHB, o ácido acetoacético e a acetona. O BHB está presente em maior concentração e responde por aproximadamente 75% dos três corpos cetônicos. Durante períodos de cetose, o BHB aumenta ainda mais do que o acetoacetato e a acetona, e foi demonstrado ser um melhor indicador de cetoacidose, incluindo cetose subclínica. Outros nomes empregados para esse teste incluem ácido 3-hidroxibutírico e cetonas. O teste para cetonas é geralmente efetuado com comprimidos de

nitroprussiato ou tiras reagentes. Uma reação de 4+ com diluição do soro 1:1 é fortemente sugestiva de cetoacidose. O nitroprussiato reage com acetoacetato e acetona, mas não com o BHB. Isso é importante, uma vez que o BHB constitui a cetona predominante, especialmente na CAD grave. Por conseguinte, é possível ter uma reação do nitroprussiato negativa no soro quando houver cetose grave

- Valores de referência: 0,02 a 0,27 mmol/ℓ.

❑ Uso

- Monitoramento da terapia para CAD
- Investigação do diagnóstico diferencial de qualquer paciente que chega ao serviço de emergência com hipoglicemia, acidose, suspeita de etilismo ou aumento inexplicável do HA
- Em pacientes pediátricos, a presença ou ausência de cetonemia/ureia constitui um componente essencial no diagnóstico diferencial de erros inatos do metabolismo Parâmetro chave monitorado durante jejum controlado de 24 h.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Cetoacidose alcoólica
- Acidose láctica (choque, insuficiência renal)
- Doença hepática
- Infecções
- Intoxicação por fenformina e salicilatos.

❑ Limitações

- Não detectável por testes comuns para corpos cetônicos
- O teste do nitroprussiato (Acetest) pode fornecer leituras falso-negativas, visto que não detecta o BHB.

BICARBONATO (HCO_3^-), SANGUE

❑ Definição

- O bicarbonato é um indicador da capacidade de tamponamento do sangue. A presença de baixos níveis de bicarbonato indica a ocorrência de uma maior alteração do pH para determinada quantidade produzida de ácido ou de base
- O bicarbonato no sangue é calculado por intermédio do pH e da PCO_2, utilizando a equação de Henderson-Hasselbalch
- Valores de referência:
  - Arterial: 21 a 28 mEq/ℓ
  - Venoso: 22 a 29 mEq/ℓ

❑ Uso

- Indicador significativo de dispersão de eletrólitos e déficit de ânions
- Juntamente com a determinação do pH, as determinações do bicarbonato são usadas no diagnóstico e no tratamento de numerosos distúrbios potencialmente graves associados a um desequilíbrio acidobásico nos sistemas respiratório e metabólico. Algumas dessas condições incluem diarreia, acidose tubular renal, inibidores da anidrase carbônica, acidose hiperpotassêmica, insuficiência renal e cetoacidose.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Alcalose metabólica primária

- Acidose respiratória primária
- Vômitos intensos
- Doença pulmonar (DPOC)
- Síndrome de Cushing
- Diuréticos
- Hiperaldosteronismo primário
- Uso abusivo de laxantes

Valores diminuídos

- Acidose metabólica primária
- Alcalose respiratória primária
- Doença de Addison
- Intoxicação por etilenoglicol ou metanol
- Diarreia crônica
- Superdosagem de salicilatos

❑ Limitações

- O bicarbonato pode ser determinado por titulação, porém esse método raramente é usado
- O HCO_3^- constitui a maior fração que contribui para o CO_2 total. Por conseguinte, ambos os parâmetros modificam-se habitualmente na mesma direção
- O HCO_3^- padrão é a concentração de HCO_3^- no sangue total a 38°C equilibrado em P_{CO2} de 40 mmHg, com Hb do sangue totalmente oxigenada.

BILIRRUBINA; TOTAL, DIRETA E INDIRETA

❑ Definição

- Essas dosagens são testes comumente realizados para avaliar a função hepática. A produção diária de bilirrubina não conjugada provém principalmente dos eritrócitos senescentes. A meia-vida da bilirrubina não conjugada é de < 5 min. A UDP-glicuronil transferase catalisa a rápida conjugação da bilirrubina no fígado; a bilirrubina conjugada é excretada na bile e está essencialmente ausente no sangue dos indivíduos normais. A bilirrubina delta (proteína bili) é produzida pela reação da bilirrubina conjugada com albumina, e a sua meia-vida é de 17 a 20 dias. Tipicamente, a bilirrubina é determinada em dois testes para bilirrubina "total" e "direta"; a subtração da bilirrubina direta da total fornece a "bilirrubina indireta". A bilirrubina direta mede a maior parte da bilirrubina delta e conjugada e uma pequena porcentagem de bilirrubina não conjugada
- Valores de referência: dependente da idade (ver Tabela 16.15).

Tabela 16.15 Valores de referência da bilirrubina.

Bilirrubina total		
Idade	**Valores de referência**	**Valores críticos**
0 a 1 dia	0,0 a 6,0 mg/dℓ	> 15 mg/dℓ
1 a 2 dias	0,0 a 8,0 mg/dℓ	> 15 mg/dℓ
2 a 5 dias	0,0 a 12,0 mg/dℓ	> 15 mg/dℓ
5 dias a 4 meses	0,3 a 1,2 mg/dℓ	> 15 mg/dℓ
> de 4 meses	0,3 a 1,2 mg/dℓ	Nenhum

Bilirrubina direta	0,0 a 0,4 mg/dℓ	Nenhum

❑ Uso

- Avaliação da função hepática
- Avaliação de uma ampla diversidade de doenças que afetam a produção, a captação, o armazenamento, o metabolismo ou a excreção de bilirrubina
- Monitoramento da eficácia da fototerapia neonatal.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Lesão hepatocelular
- Obstrução biliar
- Doenças hemolíticas
- Icterícia fisiológica neonatal
- Doença de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar
- Hipotireoidismo
- Síndrome de Dubin-Johnson
- Aumento da bilirrubina conjugada (direta) nas seguintes condições:
  - Distúrbios hereditários (p. ex., síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor)
  - Lesão hepatocelular (p. ex., viral, tóxica, álcool, fármacos). O aumento da bilirrubina conjugada pode estar associado a bilirrubina total normal em até um terço dos pacientes com doenças hepáticas
  - Obstrução dos ductos biliares (extra e intra-hepática)
  - Infiltrações, lesões expansivas (p. ex., metástases, abscesso, granulomas, amiloidose)
  - Bilirrubina direta:
    - 20 a 40% do total: valores mais sugestivos de icterícia hepática do que pós-hepática
    - 40 a 60% de 1: ocorre na icterícia hepática ou pós-hepática
    - > 50% do total: valor mais sugestivo de icterícia pós-hepática do que hepática
  - Uma bilirrubina sérica total de > 40 mg/dℓ indica obstrução hepatocelular, mais do que extra-hepática
- Aumento da bilirrubina não conjugada (indireta) (conjugada, 20% do total)
  - Aumento na produção de bilirrubina
  - Doenças hemolíticas (p. ex., hemoglobinopatias, deficiência de enzimas eritrocitárias, coagulação intravascular disseminada, hemólise autoimune)
  - Eritropoese ineficaz (p. ex., anemia perniciosa)
  - Transfusões sanguíneas
  - Hematomas
  - Distúrbios hereditários (p. ex., doença de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar)
  - Fármacos (p. ex., que causam hemólise).

Valores diminuídos

- Fármacos (p. ex., barbitúricos)

❑ Limitações

- As amostras devem ser protegidas da luz e analisadas o mais rápido possível
- Os compostos que competem pelos locais de ligação na albumina sérica contribuem para níveis séricos mais baixos de bilirrubina (p. ex., penicilina, sulfisoxazol, ácido acetilsalicílico)
- As variações de 1 dia para outro são de 15 a 30% e aumentam em média de uma a duas vezes com um

jejum de até 48 h

- A bilirrubina total é 33 e 15% mais baixa em homens e mulheres afrodescendentes, respectivamente, em comparação com outros grupos raciais/étnicos
- A exposição à luz pode diminuir o valor de bilirrubina total em até 50% por hora
- A bilirrubina sérica total não é um indicador sensível de disfunção hepática; pode não refletir o grau de lesão hepática. Deve ultrapassar 2,5 mg/dℓ para produzir icterícia clínica; valores de > 5 mg/dℓ raramente ocorrem na hemólise não complicada, a não ser que exista também doença hepatobiliar
- Em geral, a bilirrubina total está menos acentuadamente aumentada na icterícia hepatocelular (< 10 mg/dℓ) do que nas obstruções neoplásicas (≤ 20 mg/dℓ) ou na colestase intra-hepática
- Na obstrução biliar extra-hepática, a bilirrubina pode aumentar de modo progressivo até alcançar um platô de 30 a 40 mg/dℓ (devido, em parte, a um equilíbrio entre excreção renal e desvio da bilirrubina para outros metabólitos). Esse platô tende a não ocorrer na icterícia hepatocelular, e a bilirrubina pode ultrapassar o valor de 50 mg/dℓ (devido, em parte, à presença concomitante de insuficiência renal e hemólise)
- As concentrações são geralmente mais altas na obstrução causada por carcinoma do que naquela provocada por cálculos pática
- Na hepatite viral, níveis séricos mais elevados de bilirrubina sugerem maior lesão hepá-tica e evolução clínica mais longa
- Na hepatite alcoólica aguda, um valor de > 5 mg/dℓ sugere um prognóstico reservado
- O aumento da bilirrubina sérica com ALP normal sugere hiperbilirrubinemias constitucionais ou estados hemolíticos
- Devido à excreção renal, a bilirrubina máxima é de 10 a 35 mg/dℓ quando houver doença renal, pode alcançar 75 mg/dℓ
- Uma bilirrubina conjugada de > 1,0 mg/dℓ em um lactente sempre indica a presença de doença
- Bilirrubina sérica (conjugada-total)
  - Menos de 20% conjugada: doenças constitucionais (p. ex., doença de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar)
- Estados hemolíticos:
  - 20-40% conjugados: indicam mais uma doença hepatocelular do que obstrução extra-hepática; distúrbios do metabolismo da bilirrubina (p. ex., síndromes de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor)
  - 40-60% conjugados: ocorrem no tipo hepatocelular ou extra-hepático
  - Mais de 50% conjugados: indicam obstrução extra-hepática, e não doença hepatocelular.

Leitura sugerida

Dufour DR, Lott JA, Nolte FS *et al*. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem*. 2000; 46:2027–2049.

Stevenson DK, Wong RJ, Vreman HJ. Reduction in hospital readmission rates for hyperbilirubinemia is associated with use of transcutaneous bilirubin measurements. *Clin Chem*. 2005; 51:481–482.

BIOPSIA FETAL

Ver Exames Pré-natais.

BRONCODILATADORES

Ver Teofilina (1,3-Dimetilxantina).

CÁLCIO, IONIZADO

❑ Definição

- O cálcio ionizado é a forma fisiologicamente ativa do cálcio. A homeostasia do cálcio ionizado é regulada pelas glândulas paratireoides, pelo osso, rim e intestino. É usado com mais frequência em UTI e centros cirúrgicos
- Valores de referência: 4,6 a 5,3 mg/dℓ
- Faixa crítica: < 4,1 ou > 5,9 mg/d l.

❑ Uso

- Em pacientes com hipocalcemia ou hipercalcemia que apresentam níveis séricos limítrofes de cálcio ou alteração das proteínas séricas
- Aproximadamente 50% do cálcio estão na forma ionizada; 40 a 45% estão ligados à albumina; 5 a 10% estão ligados a outros ânions (p. ex., sulfato, fosfato, lactato e citrato); apenas a fração ionizada é fisiologicamente ativa. Os valores do cálcio total podem ser enganosos, visto que podem permanecer inalterados, mesmo quando os níveis de cálcio ionizado estão alterados (p. ex., a elevação do pH sanguíneo aumenta o cálcio ligado à proteína e diminui o cálcio ionizado, enquanto o PTH tem o efeito oposto) (o pH sanguíneo sempre deve ser determinado com o cálcio ionizado, que está aumentado na acidose e diminuído na alcalose). Todavia, em pacientes em estado crítico, a elevação do cálcio sérico total indica habitualmente hipercalcemia ionizada, e valores normais do cálcio sérico total constituem uma evidência contra a hipocalcemia ionizada
- Prefere-se a determinação do cálcio ionizado em lugar do cálcio total, visto que é fisio-logicamente ativo e pode ser rapidamente medido, o que pode ser fundamental em determinadas situações (p. ex., o transplante de fígado e a transfusão rápida ou de grande quantidade de sangue citratado torna quase impossível a interpretação do cálcio total)
- As complicações que comportam risco de vida são frequentes quando o cálcio ionizado sérico é < 2 mg/dℓ
- Com múltiplas transfusões de sangue, um nível de cálcio ionizado de < 3 mg/dℓ constitui uma indicação para a administração de cálcio.

❑ Interpretação

Valores elevados

- O cálcio sérico total normal associado à hipoalbuminemia pode indicar hipercalcemia por cálcio ionizado
- Cerca de 25% dos pacientes com hiperparatireoidismo apresentam níveis normais de cálcio total, porém valores elevados de cálcio ionizado Acidose
- Tumor ósseo metastático
- Síndrome leite-álcali
- Mieloma múltiplo
- Doença de Paget
- Sarcoidose
- Tumores produtores de uma substância semelhante ao PTH
- Intoxicação por vitamina D

Valores diminuídos

- Alcalose (p. ex., hiperventilação, controle da pressão intracraniana elevada) (o cálcio sérico total pode estar normal), administração de bicarbonato para controlar a acidose metabólica
- Aumento dos níveis séricos de ácidos graxos (aumento da ligação do cálcio à albumina) devido a:
  - Certos fármacos (p. ex., heparina, lipídios IV, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, álcool)
  - Estresse intenso (p. ex., pancreatite aguda, CAD, sepse, IAM)

- Hemodiálise
- Hipoparatireoidismo (primário, secundário)
- Deficiência de vitamina D
- Síndrome do choque tóxico
- Embolia gordurosa
- A hipopotassemia protege o paciente da tetania hipocalcêmica; a correção da hipopotas-semia sem correção da hipocalcemia pode provocar tetania
- Má absorção
- Osteomalacia
- Pancreatite
- Insuficiência renal
- Raquitismo

Limitações

- Diferenças na preparação das amostras e seletividade dos eletrodos são provavelmente responsáveis por diferenças nos valores de referência relatados. A própria heparina provoca uma redução de 0,04 mg/dℓ para cada unidade acrescentada por mililitro de sangue
- Não há necessidade de ajustar o pH da amostra para 7,4 no momento da dosagem se a amostra for coletada em condições anaeróbicas
- Dispõe-se de várias fórmulas para calcular o cálcio ionizado utilizando o cálcio total, a albumina e a proteína total. Entretanto, essas fórmulas podem não se aplicar em algumas situações, e seu uso é desencorajado
- Hipomagnesemia ou hipermagnesemia; os pacientes respondem ao magnésio sérico, que se normaliza, mas não à terapia com cálcio. O magnésio sérico deve ser sempre determinado em todo paciente com hipocalcemia
- Aumento dos íons aos quais se liga o cálcio:
  - Fosfato (p. ex., administração de fósforo no tratamento da CAD, quimioterapia provocando a síndrome de lise tumoral, rabdomiólise)
  - Bicarbonato
  - Citrato (p. ex., durante a transfusão de sangue)
  - Meios de contraste radiográficos contendo quelantes do cálcio.

CÁLCIO, TOTAL

Definição

- Noventa por cento do cálcio corporal encontram-se no osso. Quanto ao restante (1%) presente no sangue, cerca de 50% estão na forma ionizada (livre), cerca de 10% estão ligados a ânions (p. ex., fosfato, bicarbonato) e cerca de 40% (de 1%) no sangue estão ligados às proteínas plasmáticas, 80 a 40% dos quais à albumina
- Valores de referência: 8,7 a 10,7 mg/dℓ
- Valores críticos: < 6,6 ou > 12,9 mg/dℓ.

Uso

- Diagnóstico e monitoramento de uma ampla variedade de distúrbios, incluindo distúr-bios das proteínas e da vitamina D, bem como doenças do osso, rim, glândulas paratireoides ou trato GI.

Interpretação

Valores elevados

- Hiperparatireoidismo, primário e secundário
- Insuficiência renal aguda e crônica
- Após transplante renal
- Osteomalacia com má absorção
- Osteomalacia associada ao alumínio
- Tumores malignos (especialmente de mama, pulmão, rim; 2% dos pacientes com linfoma de Hodgkin e não Hodgkin)
  - Metástases ósseas diretas (até 30% desses pacientes) (p. ex., câncer de mama, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, leucemia, câncer pancreático, câncer de pulmão)
  - Fator de ativação dos osteoclastos (p. ex., mieloma múltiplo, linfoma de Burkitt; pode estar acentuadamente aumentado no linfoma associado ao vírus da leucemia de linfócitos T humano I)
  - Hipercalcemia humoral dos processos malignos
  - Produção ectópica de 1,25-di-hidroxi vitamina D_3 (p. ex., linfoma Hodgkin e não Hodgkin)
- Doença granulomatosa (p. ex., incomum na sarcoidose, TB, hanseníase; mais incomum em micoses, beriliose, granulomas por silicone, doença de Crohn, granuloma eosinofíli-co, febre da arranhadura do gato)
- Efeito de fármacos
  - Intoxicação por vitamina D e A
  - Síndrome leite-álcali (Burnett) (rara)
  - Diuréticos (p. ex., tiazídicos)
  - Outros (estrogênios, androgênios, progestinas, tamoxifeno, lítio, hormônio tireoidiano, nutrição parenteral)
- Insuficiência renal, aguda ou crônica
- Outras condições endócrinas
  - Tireotoxicose (em 20 a 40% dos pacientes; habitualmente < 14 mg/dℓ)
  - Mais incomuns: alguns pacientes com hipotireoidismo, síndrome de Cushing, insuficiência suprarrenal, acromegalia, feocromocitoma (raro), síndrome de VIPoma
  - Neoplasia endócrina múltipla
- Osteoporose aguda (p. ex., imobilização de pacientes jovens ou na doença de Paget)
- Outras condições
  - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
  - Rabdomiólise causando insuficiência renal aguda
  - Porfiria
  - Desidratação com hiperproteinemia
  - Hipofosfatasia
  - Hipercalcemia idiopática do lactente
- A hipopotassemia concomitante não é infrequente na hipercalcemia. Verifica-se quase sempre a presença de desidratação concomitante, visto que a hipercalcemia provoca diabetes insípido nefrogênico.

Valores diminuídos (Tabelas 16.16 e 16.17)

- Hipoparatireoidismo
  - Cirúrgico
  - Infiltração idiopática das paratireoides (p. ex., sarcoide, amiloide, hemocromatose, tumor)
  - Hereditário (p. ex., síndrome de DiGeorge)
  - Pseudo-hipoparatireoidismo

- Doença renal crônica com uremia e retenção de fosfato, síndrome de Fanconi, acidose tubular renal
    - Má absorção de cálcio e de vitamina D, icterícia obstrutiva
    - Ingestão insuficiente de cálcio, fósforo e vitamina D
    - Doença óssea (osteomalacia, raquitismo)
    - Inanição
    - Final da gravidez
- Alteração do citrato de cálcio ligado
    - Múltiplas transfusões de sangue citratado
    - Diálise com anticoagulação de citrato
- Hiperfosfatemia (p. ex., enema/infusão de fosfato)
- Rabdomiólise
- Síndrome de lise tumoral
- Doença grave aguda (p. ex., pancreatite com necrose gordurosa extensa, sepse, queima-duras)

Tabela 16.16 Níveis séricos de fosfato, PTH e vitamina D em vários distúrbios hipocalcêmicos.

Distúrbios hipocalcêmicos	PO_4 sérico	PTH	25(OH)D	$1,25(OH)_2D$
Hipoparatireoidismo	E	D	N	D
Pseudoparatireoidismo	E	E	N	D
Deficiência de vitamina D	D	E	D	N baixo
Deficiência 1α-hidroxilase	D	E	N	D
Resistência à $1,25(OH)_2D$	D	E	N	E

PO_4, fosfato; N, normal; E, elevado; D, diminuído.

Tabela 16.17 Variações de vários analitos no soro e na urina em associação a distúrbios hipocalcêmicos.

Hipocalcemia associada a	Elevado	Diminuído
PTH sérico	Pseudo-hipoparatireoidismo	Hipoparatireoidismo
	Insuficiência renal, aguda/crônica	Pancreatite aguda
	Má absorção	Deficiência de magnésio
	Deficiência de vitamina D	
	Administração de fosfato	
Fósforo sérico	Hipoparatireoidismo	Deficiência de vitamina D
	Pseudo-hipoparatireoidismo	Pancreatite aguda
	Insuficiência renal, aguda (fase oligúrica)/crônica	Insuficiência renal, aguda (fase diurética)
	Administração de fosfato	Má absorção
Bicarbonato e pH séricos	Hipoparatireoidismo	
Mg sérico	Insuficiência renal, aguda/crônica	Deficiência de magnésio
		Pancreatite aguda
		Insuficiência renal, aguda (fase diurética)

Cálcio urinário	Hipoparatireoidismo	Outras causas de hipocalcemia
Fosfato urinário	Insuficiência renal, crônica	Hipoparatireoidismo
	Deficiência de vitamina D	Pseudo-hipoparatireoidismo
	Má absorção	Deficiência de magnésio
	Administração de fosfato	
cAMP urinário	Insuficiência renal, crônica	Hipoparatireoidismo
	Deficiência de vitamina D	Pseudo-hipoparatireoidismo
	Má absorção	

- Alcalose respiratória
- Determinados fármacos
  - Agentes quimioterápicos do câncer (p. ex., cisplatina, mitramicina, citosina arabinosídio)
  - Intoxicação por fluoreto
  - Antibióticos (p. ex., gentamicina, pentamidina, cetoconazol)
  - Uso terapêutico crônico de anticonvulsivantes (p. ex., fenobarbital, fenitoína)
  - Diuréticos de alça
  - Calcitonina
  - Meios de contraste na ressonância magnética (RM) à base de gadolínio
- Metástases de tumor osteoblástico
- Recém-nascidos de gestações complicadas
  - Hiperbilirrubinemia
  - Angústia respiratória, asfixia
  - Lesões cerebrais
  - Lactentes de mães diabéticas
  - Prematuridade
  - Hipoparatireoidismo materno
- Hipermagnesemia (p. ex., magnésio para o tratamento da toxemia da gravidez)
- Deficiência de magnésio
- Síndrome do choque tóxico.

Hipocalcemia transitória após tireoidectomia subtotal em > 40% dos pacientes; > 20% são sintomáticos.

❑ Limitações

- A proteína sérica total e a albumina sempre devem ser determinadas simultaneamente para uma interpretação correta dos níveis séricos de cálcio, visto que ocorre ligação de 0,8 mg de cálcio a 1,0 g de albumina no soro; para corrigir, acrescentar 0,8 mg/dℓ a cada 1,0 g/dℓ de redução da albumina sérica abaixo de 4,0 g/dℓ a ligação à globulina só afeta o cálcio sérico se o nível de globulina for > 6 g/dℓ
- Níveis séricos aumentados pelas seguintes condições:
  - Hiperalbuminemia (p. ex., mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström)
  - Desidratação
  - Estase venosa durante a coleta de sangue em consequência da aplicação prolongada do torniquete
  - Uso de tubos de ensaio com rolha de cortiça
  - Hiponatremia (< 120 mEq/ℓ), que aumenta a fração de cálcio ligada à proteína, aumentando discretamente o cálcio total (efeito oposto na hipernatremia)
- Níveis séricos diminuídos pelas seguintes condições:

- Hipomagnesemia (p. ex., devido à quimioterapia com cisplatina)
- Hiperfosfatemia (p. ex., laxativos, enemas de fosfato, quimioterapia da leucemia ou do linfoma, rabdomiólise)
- Hipoalbuminemia
- Hemodiluição.

CÁLCIO, URINA

Definição

- Os níveis de cálcio na urina refletem o aporte, as taxas de absorção intestinal de cálcio, a reabsorção óssea e a perda renal. A hipercalcemia de qualquer etiologia aumenta a excreção urinária de cálcio, e sua determinação contribui pouco para o diagnóstico diferencial da hipercalcemia. A excreção de cálcio em jejum mostra-se útil quando se avalia a contribuição do processamento tubular renal anormal do cálcio nos distúrbios da homeostasia do cálcio
- Valores de referência:
  - Urina de 24 h: 100 a 300 mg/dia
  - Coleta de urina aleatória:
    - Homens: 12 a 244 mg/g de creatinina
    - Mulheres: 9 a 328 mg/g de creatinina.

Uso

- Avaliação de pacientes com doença óssea, distúrbios do metabolismo do cálcio e cálcu-los renais
- Acompanhamento de pacientes em terapia com cálcio para osteopenia
- Melhor teste de excreção de cálcio na pesquisa de possível hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar.

Interpretação

Valores elevados

- Hiperparatireoidismo primário
- Hipercalcemia humoral de processos malignos
- Excesso de vitamina D
- Sarcoidose
- Síndrome de Fanconi
- Metástases ósseas osteolíticas
- Mieloma
- Osteoporose
- Acidose tubular renal distal
- Hipercalciúria idiopática
- Tireotoxicose
- Doença de Paget
- Neoplasia maligna de mama ou bexiga.

Valores diminuídos

- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- Hipoparatireoidismo
- Pseudo-hipoparatireoidismo
- Raquitismo e osteomalacia

- Hipotireoidismo
- Espru celíaco
- Esteatorreia.

❑ **Limitações**

- O aporte de cálcio e de proteína e a excreção de fósforo alteram a excreção urinária de cálcio
- Diminui no final da gravidez normal
- Cerca de um terço dos pacientes com hiperparatireoidismo apresenta débito urinário normal.

CALCITONINA

❑ **Definição**

- A calcitonina, também conhecida como tireocalcitonina, é um hormônio polipeptídico secretado pelas células C parafoliculares da tireoide
- Atua diretamente sobre os osteoclastos, diminuindo a atividade de reabsorção óssea e causando uma diminuição do nível sérico de cálcio
- Valores de referência:
  - Crianças de mais idade e adultos: < 12 pg/mℓ nos homens; < 5 pg/mℓ nas mulheres
  - Lactentes e crianças pequenas: < 40 pg/mℓ em crianças de < 6 meses; < 15 pg/mℓ em crianças de 6 meses a 3 anos (Basuyau).

❑ **Uso**

- O nível sérico de calcitonina é determinado para diagnosticar a recidiva de carcinoma medular ou a ocorrência de metástases após a remoção do tumor primário, ou para confirmar a remoção completa do tumor nos casos em que os níveis basais de calcitonina estavam previamente elevados
- A determinação da calcitonina sérica não tem constituído parte da avaliação de rotina de pacientes com nódulos da tireoide nos EUA. A alta frequência de valores falsamente elevados da calcitonina sérica e a acurácia da biopsia por aspiração com agulha fina argumentam contra uma mudança nessa recomendação. Além disso, alguns pacientes com metástases locorregionais ou com carcinoma medular da tireoide (CMT) localmente invasivo apresentam concentrações séricas normais não estimuladas de calcitonina.

❑ **Interpretação**

Valores elevados

- Carcinoma de pulmão, mama, células das ilhotas ou ovário e carcinoide devido à produção ectópica, bem como nos distúrbios mieloproliferativos
- Hipercalcemia de qualquer etiologia, estimulando a produção de calcitonina
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Hiperplasia de células C
- Anemia perniciosa
- Tireoidite aguda ou crônica
- Insuficiência renal crônica.

Valores diminuídos

- Após terapia cirúrgica para CMT
  - Em casos de curas completas, os níveis séricos de calcitonina declinam para a faixa indetectável dentro de um período variável de várias semanas
  - Uma elevação nos níveis séricos de calcitonina previamente indetectáveis ou pósoperatórios muito baixos é altamente sugestiva de recidiva da doença ou disseminação e deve levar à realização de

avaliação diagnóstica adicional.

❑ Limitações

- O nível basal em jejum pode estar aumentado em pacientes com CMT, mesmo quando não há nenhuma massa palpável na tireoide
  - Os valores seguem um padrão circadiano, com ocorrência de pico após a hora do almoço
  - Os níveis basais apresentam-se normais em cerca de um terço dos casos de CMT
- Níveis de > 2.000 pg/mℓ estão quase sempre associados ao CMT, com raros casos devido à insuficiência renal manifesta ou produção ectópica de calcitonina Níveis de 500 a 2.000 pg/mℓ geralmente indicam carcinoma medular, insuficiência renal ou produção ectópica de calcitonina
- Níveis de 100 a 500 pg/mℓ devem ser interpretados com cautela, com repetição dos exa-mes e testes provocativos. Se os testes repetidos dentro de 1 a 2 meses ainda estiverem anormais, alguns autores recomendam a tireoidectomia total
- Esse teste não tem utilidade na avaliação das doenças metabólicas do cálcio
- Podem ocorrer valores falsamente elevados no soro de pacientes que desenvolveram anticorpos antimurinos humanos ou anticorpos heterófilos.

Leitura sugerida

Basuyau JP, Mallet E, Leroy M *et al*. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem*. 2004; 50:1828–1830.

Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK *et al*. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 6 3:319–342.

CALPROTECTINA, FEZES

❑ Definição

- A calprotectina é uma proteína de ligação do cálcio principal, encontrada predominantemente em neutrófilos com atividades antimicrobianas e antiproliferativas. Quando ocorrem processos inflamatórios, a calprotectina é liberada em consequência da desgranulação dos neutrófilos. Na inflamação intestinal, a calprotectina pode ser detectada nas fezes. Um aumento na concentração de calprotectina nas fezes representa a consequência direta da desgranulação dos neutrófilos, em resposta à lesão da mucosa. Os níveis de calprotectina estão mais elevados nas fezes do que no plasma e estão significativamente aumentados em pacientes com DII (colite ulcerativa e doença de Crohn), bem como na colite indeterminada. A sensibilidade e a especificidade são semelhantes no ensaio de lactoferrina nas fezes
- Valores de referência: resultado negativo.

❑ Uso

- Estabelecer o diagnóstico de doença intestinal inflamatória (DII), incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa
- Diferenciar a DII da síndrome do intestino irritável (SII)
- Monitorar a atividade da DII e prever a ocorrência de recidiva

❑ Interpretação

Valores elevados

- Triagem para inflamação em pacientes que apresentam dor abdominal e diarreia
- Diferenciar pacientes com DII ativa daqueles com SII não inflamatória
- Monitorar a atividade da DII.

Valores diminuídos

- NA

❑ Limitações

- A presença de infecção GI e câncer colorretal pode elevar falsamente os níveis de cal-protectina
- Não diferencia as patologias intestinais inflamatórias
- Resultados falso-negativos são mais comuns em crianças e adolescentes do que nos adultos
- Os níveis de calprotectina fecal aumentam após o uso de anti-inflamatórios não esteroides, podendo mudar com a idade
- O sangramento (p. ex., nasal ou menstrual) pode causar elevação do nível de calprotec-tina fecal.

CAPTAÇÃO DE IODO RADIOATIVO PELA TIREOIDE (RAIU)

❑ Definição

- Uma dose marcadora de iodo radioativo (I131 ou I123) é administrada por via oral, e a radioatividade sobre a tireoide é então medida a intervalos de tempo específicos
- Valores de referência: 10 a 35% em 24 h, dependendo das variações locais no aporte de iodo.

❑ Uso

- A avaliação do hipertireoidismo associado a uma baixa RAIU (p. ex., hipertireoidismo factício, tireoidite subaguda, estroma ovariano)
- Distinguir a doença de Graves do bócio nodular tóxico
- Avaliar função dos nódulos ("quentes" ou "frios")
- Determinar a localização e o tamanho do tecido tireoidiano funcionante
- Detectar metástases de cânceres diferenciados da tireoide
- Avaliar o uso de terapia com iodo radioativo
- Determinar a presença de defeito de organificação na produção dos hormônios tireoi-dianos
- Em combinação com o teste de supressão de T3: a administração de tri-iodotironina suprime a RAIU em > 50% em uma pessoa normal, mas não em pacientes com doença de Graves ou com nódulos tóxicos; exibe autonomia da secreção de TSH. Raramente usada.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Doença de Graves (bócio tóxico difuso)
- Doença de Plummer (bócio multinodular tóxico)
- Adenoma tóxico (bócio uninodular)
- Tireoidite (tireoidite de Hashimoto precoce; estágio de recuperação de tireoidite suba-guda)
- Excesso de TSH
  - ▼ Administração de TSH
  - ▼ Produção de TSH por tumor hipofisário (TSH > 4 μU/mℓ) ou outra neoplasia
  - ▼ Síntese deficiente de hormônio tireóideo
  - ▼ Hipertireoidismo mediado pela gonadotropina coriônica humana (p. ex., coriocarcinoma, mola hidatiforme, carcinoma multiforme, carcinoma embrionário do testículo, hiperêmese da gravidez).

Valores diminuídos

- Hipotireoidismo (terciário, secundário, primário tardio)
- Tireoidite (estágio tardio da tireoidite de Hashimoto; estágio ativo da tireoidite subagu-da; a RAIU não responde habitualmente à administração de TSH)

- Administração de hormônio da tireoide (T3 ou T_4)
  - Terapêutica
  - Factícia (a RAIU está aumentada após a administração de TSH)
- Medicação antitireoidiana
- Hipertireoidismo induzido por iodo (Jodbasedow)
- Meios de contraste radiológicos, fármacos contendo iodo, sal iodado
- Doença de Graves com excesso de iodo
- Tecido tireoidiano hipersecretor ectópico
- Carcinoma de tireoide funcionante metastático
- *Struma ovarii*
- Fármacos (p. ex., calcitonina, tireoglobulina, corticosteroides, dopamina).

❑ Limitações

- Contraindicações: gravidez, lactação, infância
- A RAIU não é válida durante 2 a 4 semanas após a administração de fármacos anti-tireoidianos, tireoide ou iodetos; o efeito do iodo orgânico (p. ex., meios de contraste radiológicos) pode persistir por um período muito mais longo
- Devido ao uso disseminado do iodo na alimentação norte-americana, a RAIU não deve ser usada para avaliar o estado eutireoidiano
- Ocorre aumento da RAIU em consequência de rebote por abstinência (hormônios ti-reoidianos, propiltiouracila), excreção aumentada de iodo (p. ex., diuréticos, síndrome nefrótica, diarreia crônica), aporte diminuído de iodo (restrição de sal, deficiência de iodo).

CARBOXI-HEMOGLOBINA (MONÓXIDO DE CARBONO, COHb, HbCO)

❑ Definição

- A COHb é a Hb associada ao monóxido de carbono (CO), em lugar da ligação normal ao oxigênio. O CO exibe uma afinidade muito maior do que o oxigênio pela Hb. A fonte de CO pode provir de escapamento (como de carro, caminhão, barco ou gerador), fumaça de incêndio ou fumaça de tabaco. Ocorre formação de COHb na intoxicação pelo CO. O nível de COHb mostra-se útil para avaliar a extensão da toxicidade do CO e considerar o efeito da fumaça sobre o paciente. Foi sustentada a existência de uma correlação direta entre o nível de CO e os sinais/sintomas de doenças ateroscleróticas, angina e infarto do miocárdio. Fisiologicamente, os níveis de COHb aumentam, devido à hemólise. O CO é um subproduto natural da decomposição da protoporfirina em bilirrubina
- Valores de referência:
  - Não fumantes: saturação de 0,5 a 1,5% da Hb
  - Fumantes (1 a 2 maços/dia): 4 a 5%
  - Fumantes inveterados (> 2 maços/dia): 8 a 9%.

❑ Uso

- Verificar a toxicidade do CO em casos de exposição suspeita.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Intoxicação por CO
- Doença hemolítica
- Presença de sangue no intestino

- Reações de bactérias intestinais
- Redução calórica
- Após exercício
- Toxicidade do cloreto de metileno (encontrado em removedores de tinta).

❑ Limitações

- A COHb diminui em uma taxa de cerca de 15% por hora quando o paciente é removido do ambiente contaminado
- A causa mais comum de toxicidade do CO é a exposição à fumaça dos escapamentos de automóveis. Níveis significativos de COHb também podem ser observados em fumantes inveterados. As vítimas de incêndios frequentemente apresentam níveis elevados em consequência da inalação do CO produzido durante a combustão
- A suscetibilidade à intoxicação pelo CO está aumentada nos indivíduos anêmicos.

CATECOLAMINAS, SORO

❑ Definição

- As catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina) são encontradas na medula da glândula suprarrenal, em neurônios e no cérebro. Todas as três catecolaminas derivam da tirosina e são neurotransmissores importantes no SNC; além disso, desempenham um papel crucial na regulação autônoma de muitas funções homeostáticas. Outros nomes: epinefrina, fracionamento das catecolaminas, dopamina não conjugada, epinefrina, no-repinefrina, norepinefrina
- Valores de referência: ver Tabela 16.18.

Tabela 16.18 Valores de referência das catecolaminas.

Idade	Valor em pg/mℓ
Epinefrina	
2 a 10 dias	36 a 400
11 dias a 3 meses	55 a 200
4 a 11 meses	55 a 440
12 a 23 meses	36 a 640
24 a 35 meses	18 a 440
3 a 17 anos	18 a 460
≥ 18 anos	10 a 200
Norepinefrina	
2 a 10 dias	170 a 1.180
11 dias a 3 meses	370 a 2.080
4 a 11 meses	270 a 1.120
12 a 23 meses	68 a 1.810
24 a 35 meses	170 a 1.470
3 a 17 anos	85 a 1.250
≥ 18 anos	80 a 520

Dopamina	
≥ 2 dias	0 a 20

❑ Uso

- Diagnóstico de feocromocitoma e paraganglioma, como exame complementar para me-dições das metanefrinas fracionadas no plasma e na urina
- Diagnóstico e acompanhamento de pacientes com neuroblastoma e tumores relaciona-dos, como teste auxiliar da determinação do VMA e do ácido homovanílico (HVA) na urina
- Avaliação de pacientes com disfunção/insuficiência autônoma ou neuropatia autônoma.

❑ Interpretação

Valores elevados (epinefrina)

- Raiva, exercício, medo, queimaduras
- Ganglioblastoma e ganglioneuroma
- Hipoglicemia
- Hipotensão
- Hipotireoidismo
- CAD
- Neuroblastoma
- Paragangliomas
- Feocromocitoma

Valores diminuídos

- Norepinefrina: anorexia nervosa
- Disfunção do sistema nervoso autônomo
- Hipotensão ortostática
- Dopamina: possivelmente diminuída na doença de Parkinson

❑ Limitações

- A maioria dos ensaios mede apenas as catecolaminas livres, porém alguns medem tanto as catecolaminas livres quanto os tipos conjugados. As aminas livres estão mais estreitamente associadas a uma carga tumoral do que as conjugadas
- Os estímulos fisiológicos, os fármacos e a coleta da amostra de modo inapropriado aumentam ligeiramente os níveis. Os pacientes não devem ingerir alimento, usar tabaco nem consumir bebidas cafeinadas durante pelo menos 4 h antes da coleta. A determinação das metanefrinas fracionadas no plasma ou na urina proporciona uma melhor sensibilidade diagnóstica do que a determinação das catecolaminas
- Os níveis plasmáticos caem rapidamente dentro de 5 min se as hemácias não forem se-paradas do plasma após a coleta da amostra
- As anfetaminas e compostos semelhantes às anfetaminas, os supressores do apetite, a bromocriptina, buspirona, cafeína, carbidopa-levodopa, clonidina, dexametasona, diuréticos (em doses suficientes para causar depleção do sódio), etanol, isoproterenol, la-betalol, metildopa, os inibidores da MAO, nicotina, os descongestionantes nasais, a propafenona, reserpina, teofilina, antidepressivos tricíclicos e vasodilatadores podem interferir nesse teste, de modo que os resultados podem não ser preditivos
- Crianças com menos de 2 anos de idade apresentam uma resposta aumentada ao estresse
- Para a obtenção de resultados acurados, o paciente deve permanecer em decúbito dorsal durante 30 min antes da coleta da amostra.

CERULOPLASMINA

❑ Definição

- Principal proteína de transporte do cobre no sangue. Trata-se de uma α-2-globulina, que desempenha um papel no metabolismo do ferro e do cobre. Outros nomes: CP, ferroxidase, ferro (II): oxigênio oxidorredutase
- Valores de referência: 22 a 58 mg/dℓ.

❑ Uso

- Avaliação da resposta de fase aguda
- Avaliação de possível doença de Wilson
- Avaliação da síndrome de Menkes, aceruloplasminemia.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Inflamação, infecção (aguda e crônica), lesão tecidual
- Doença cardiovascular
- Gravidez (dobro dos valores basais no terceiro trimestre)
- Câncer
- Cirrose
- Suplementação de estrogênios e anovulatórios orais
- AR
- Colangite esclerosante primária
- Doença de Alzheimer
- Uso de anovulatórios orais.

Valores diminuídos

- Degeneração hepatolenticular (doença de Wilson)
- Doença autossômica recessiva acometendo o metabolismo do cobre
- Kwashiorkor, má absorção
- Nefrose, síndrome nefrítica
- Síndrome de Menkes
- Aceruloplasminemia.

❑ Limitações

- A terapia anticonvulsivante, a metadona, o tamoxifeno, os anovulatórios orais e o taba-gismo aumentam os níveis séricos.

CININOGÊNIO DE ALTO PESO MOLECULAR E PRÉ-CALICREÍNA (FATOR DE FLETCHER)

❑ Definição

- Esses fatores da coagulação ativam a fase inicial da via intrínseca e do sistema complemento. Quando diminuídos, podem prolongar o TTP, mas não o TP. Não dependem da carboxilação da vitamina K
- Valores de referência:
  - Cininogênio de alto peso molecular: 59 a 135%
  - Pré-calicreína: 55 a 207%

❑ Interpretação

Valores diminuídos

- Deficiências congênitas extremamente raras
- Nenhuma diátese hemorrágica associada a deficiências; refletidos no prolongamento do TTP.

CISTATINA C

❑ Definição

- A cistatina C (CysC) é uma proteína básica não glicosilada de 13-kDa, que é produzida por todas as células nucleadas. Trata-se de um inibidor da cisteína protease. A cistatina C é encontrada em todos os líquidos corporais investigados e não é afetada pela idade, gênero, massa muscular ou processo inflamatório. A cistatina C é removida da circulação por filtração glomerular e sofre reabsorção completa e degradação nos túbulos. Por conseguinte, a concentração plasmática de cistatina C é quase exclusivamente determinada pela TFG, tornando-a um excelente indicador de TFG
- Valores de referência:
  - ▼ 0 a 3 meses: 0,8 a 2,3 mg/ℓ
  - ▼ 4 a 11 meses: 0,7 a 1,5 mg/ℓ
  - ▼ 1 a 3 anos: 0,5 a 1,3 mg/ℓ
  - ▼ 4 a 8 anos: 0,5 a 1,3 mg/ℓ
  - ▼ 9 a 17 anos: 0,5 a 1,3 mg/ℓ
  - ▼ ≥ 18 anos: 0,5 a 1,0 mg/ℓ

❑ Uso

- Novo marcador para a estimativa da TFG independente do sexo, idade e massa mus-cular e cirrose; a cistatina C não precisa ser corrigida para altura ou peso. É superior à creatinina sérica
- Marcador sensível da função de aloenxerto (embora possa não ser um marcador ideal em pacientes em uso de glicocorticoides)
- Na avaliação de eventos cardiovasculares adversos (ICC, isquemia, morte), visto que a disfunção renal está associada a esses eventos.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Tratamento com glicocorticoides
- Pode ser também afetada por distúrbios da tireoide.

❑ Limitações

- Devido à imaturidade da função renal no recém-nascido, os níveis de cistatina C são mais altos em lactentes com < 3 meses de idade
- Os níveis aumentados podem estar associados a níveis mais altos de PCR ou IMC e uso de esteroides
- Em pacientes transplantados, eliminação extrarrenal em níveis mais altos e com maior variação intrapessoal, em comparação com a creatinina sérica.

CISTINA, URINA

❑ Definição

- A cistinúria é um defeito autossômico recessivo no transporte reabsortivo da cistina e dos aminoácidos

dibásicos, ornitina, arginina e lisina, a partir do líquido luminal do túbulo proximal renal e intestino delgado. A única manifestação fenotípica da cistinúria consiste em urolitíase de cistina, que frequentemente sofre recidiva durante a vida de um indivíduo afetado

- O distúrbio é classificado em três subtipos: I, II e III de Rosenberg. A cistinúria tipo I é a variante mais comum. Os heterozigotos tipo I apresentam aminoacidúria normal. Os heterozigotos dos tipos II e III frequentemente manifestam cistinúria sem cálculos de cistina e podem correr risco aumentado de outros tipos de urolitíase. Os heterozigotos tipo I apresentam níveis normais de cistina na urina
- Diferentemente dos homozigotos tipo I e tipo II, os homozigotos tipo III exibem uma elevação das concentrações plasmáticas de cistina após a administração oral de cistina
- Para classificar a cistinúria clinicamente, a cistina urinária pode ser determinada em ambos os genitores de um probando como fenótipo I (recessivo, nível urinário de cistina < 100 μmol/g de creatinina), fenótipo II (dominante, nível urinário de cistina > 1.000 μmol/g de creatinina) e fenótipo III (parcialmente dominante, nível urinário de cistina de 100 a 1.000 μmol/g de creatinina). A cistinúria também pode ser classificada com base na idade em que aparecem os primeiros sintomas (i. e., infantil, juvenil, adolescente)
- Valores de referência: ver Tabela 16.19.

Tabela 16.19 Valores de referência baseados na idade para cistina, arginina, lisina e ornitina.

	0 a 5 meses μmol/g de Creatinina	6 a 11 meses μmol/g de Creatinina	1 a 3 anos μmol/g de Creatinina	4 a 12 anos μmol/g de Creatinina	13 anos ou mais μmol/g de Creatinina
Arginina	0 a 124	0 a 97	0 a 80	0 a 62	0 a 44
Cistina	62 a 345	52 a 133	53 a 186	35 a 106	27 a 151
Lisina	133 a 1.761	115 a 699	89 a 611	89 a 602	62 a 513
Ornitina	0 a 168	0 a 71	0 a 71	0 a 62	0 a 44

❑ Uso

- Diagnóstico de cistinúria
- Monitoramento de pacientes com cistinúria em tratamento.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Cistinose
- Cistinúrias
- Cistinalisinúria
- Nefrolitíase
- Nefrotoxicidade devido a metais pesados
- Acidose tubular renal
- Doença de Wilson
- Primeiro semestre de gravidez.

Valores diminuídos

- Pacientes gravemente queimados.

❑ Limitações

- A excreção urinária é dependente da idade
- A excreção de cistina apresenta-se normal na aminoacidúria dibásica.

CITOGENÉTICA | HIBRIDIZAÇÃO IN SITU POR FLUORESCÊNCIA (FISH), ANÁLISE CROMOSSÔMICA E CARIOTIPAGEM

❑ Definição

- FISH: Hibridização molecular de uma sequência clonada marcada com fluorescência de interesse para um cromossomo mitótico ou núcleo em interfase
- Análise cromossômica: Exame visual microscópico dos cromossomos mitóticos em bandas, que visualiza todo o genoma, com capacidade de detectar aberrações cromossômicas de mais de aproximadamente 5 a 10 megabases
- Cariotipagem: Pareamento ordenado dos cromossomos, que ajuda a detectar anomalias cromossômicas.

❑ Uso

- FISH
  - Avaliação de uma região específica do genoma; possibilita a detecção de anormalidades que são demasiado pequenas para serem visualizadas por citogenética convencional (p. ex., microdeleções, microduplicações)
  - Também pode ser realizada em células na interfase (que não estão se dividindo), eliminado a necessidade de cultura celular e possibilitando, assim, rápidos tempos de *turn around*, bem como avaliação de amostras que contêm poucas células em divisão ou nenhuma
- Análise cromossômica: usada para identificar anormalidades no número e na estrutura dos cromossomos, que podem constituir a causa de retardo mental, anomalias congênitas, aborto, infertilidade e câncer
- Cariotipagem
  - Ferramenta na análise cromossômica
  - Algumas vezes usada (incorretamente) para referir-se à análise cromossômica; o cariótipo não é um teste autossuficiente.

❑ Interpretação

- FISH
  - Normal (duas cópias intactas de sequência em uma célula diploide)
  - Anormal: os exemplos incluem deleção da região genômica, cópias adicionais da região e rearranjo posicional da região
- Análise cromossômica
  - Normal: 46, XY (homem) ou 46, XX (mulher)
  - Anormal:
    - Numérico: número incorreto de cromossomos (p. ex., +21 na síndrome de Down)
    - Estrutural: estrutura cromossômica anormal (p. ex., deleção do braço curto do cromossomo 5 (5 p-) na síndrome de Wolf-Hirschhorn, translocação, como t(9;22) na LMC)

❑ Limitações

- FISH: Teste direcionado; não é capaz de fornecer uma avaliação genômica total propor-cionada pela análise cromossômica convencional
- Análise cromossômica: Exige *células em divisão*; por conseguinte, todas as amostras precisam conter células viáveis passíveis de cultura no laboratório.

CITOMETRIA DE FLUXO NA AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

❑ Definição e uso

- A citometria de fluxo é um poderoso instrumento para análise detalhada de populações complexas dentro de um curto período de tempo. Integra as tecnologias fluida, óptica, eletrônica, computadorizada, de *software* e a *laser* em uma única plataforma. Usa os princípios de dispersão da luz, excitação, excitação da luz e emissão de moléculas de fluorocromo para gerar dados de múltiplos parâmetros específicos de partículas e células. Os parâmetros medidos pela citometria de fluxo incluem propriedades intrínsecas, como dispersão para a frente e dispersão lateral, e propriedades extrínsecas. A análise por citometria de fluxo passou a constituir um exame de rotina no diagnóstico de doenças hematológicas, incluindo leucemias, linfomas, neoplasias de plasmócitos, neoplasias mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicas e hemólise paroxística noturna. A análise por citometria de fluxo também pode ser utilizada em imunologia, na análise do DNA e na avaliação de distúrbios genéticos. Além disso, a citometria de fluxo pode ser usada não apenas para diagnóstico, mas também para estabelecer o prognóstico da doença e o seu acompanhamento. Diversas amostras clínicas podem ser analisadas por citometria de fluxo, incluindo sangue periférico, aspirado de medula óssea, líquido de cavidades serosas, líquido cerebrospinal, urina, aspirado com agulha fina e tecido sólido
- É importante conhecer os marcadores imunológicos comumente utilizados e o desenho e uso dos painéis de citometria de fluxo em uma variedade de doenças hematológicas, como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma de linfócitos B, linfoma de linfócitos T, neoplasia de plasmócitos, hemólise paroxística noturna e síndrome mielodisplásica. O desenho do painel constitui uma etapa fundamental na citometria de fluxo, e os painéis são planejados para identificar linhagens celulares, nível de diferenciação celular e, em muitos casos, subclassificação da neoplasia pesquisada. A seguir, são fornecidas duas tabelas com marcadores imunológicos comumente usados em citometria de fluxo, que podem fornecer diretrizes práticas para o uso efetivo da tecnologia da citometria de fluxo no laboratório clínico. Para achados específicos da citometria de fluxo em doenças específicas, consultar o capítulo de "Distúrbios Hematológicas".

Marcadores imunológicos úteis de citometria de fluxo em neoplasias hematológicas

Marcadores úteis em neoplasias de linfócitos B	Marcadores úteis em neoplasias de linfócitos T	Marcadores úteis em neoplasias de plasmócitos	Marcadores úteis em neoplasias mieloides/ monocíticas
CD19	CD1a	CD38	CD13
CD20	CD2	CD138	CD33
CD22	CD3	CD56	CD117
CD79a	CD5	CD117	CD15
CD5	CD7	Cadeia leve kappa	CD14
CD23	CD4	Cadeia leve lambda	CD64
CD10	CD8	CD19	CD11b
CD11 c	CD25	CD20	CD235a
CD103	CD16		CD41
CD25	CD56		CD61
FMC7	CD57		Mieloperoxidase
Cadeia leve kappa	TdT		CD45
Cadeia leve lambda	CD34		CD34
TdT			
CD34			

Antígenos de agrupamentos (*cluster*) de diferenciação (CD) comumente utilizados

Grupo	Sinônimos	Família e função	Distribuição normal das células hematopoéticas
CD1a-e		Superfamília Ig. Semelhante a HLA classe I Apresentação de antígeno não peptídico e glicolipídico	Timócitos, células dendríticas, células de Langerhans, outras células apresentadoras de antígenos, algumas linfócitos B
CD2	Antígeno de função leucocitária (LFA)-2	Superfamília Ig Regulação da ativação dos linfócitos T	Timócitos, linfócitos T, células NK, linfócitos B tímicos, subgrupo de linfócitos B
CD3		Superfamília Ig Transdução de sinais TCR	Timócitos, linfócitos T
CD4		Superfamília Ig Molécula coestimuladora dos receptores de linfócitos T, receptor de HIV	Células-tronco, timócitos, linfócitos T, monócitos/macrófagos
CD5		Superfamília de receptores de depuração Molécula coestimuladora de linfócitos T	Timócitos, linfócitos T, subgrupos de linfócitos B
CD7		Superfamília Ig Molécula coestimuladora	Células-tronco, timócitos, linfócitos T, células NK
CD8		Superfamília Ig Molécula coestimuladora	Timócitos, linfócitos T, células NK
CD10	Antígeno da leucemia linfoblástica aguda comum (CALLA)	Regulação do crescimento dos linfócitos B Endopeptidase neutra	Linfócitos pré-B, linfócitos B do centro germinativo, granulócitos
CD11b	Antígeno de macrófago 1 (Mac-1), cadeia α	Família CAM Adesão, quimiotaxia, ativação dos neutrófilos, receptor C3bi	Granulócitos, monócitos, células NK e subgrupos de linfócitos T e B
CD11c	Receptor do complemento (CR), cadeia α	Família CAM Adesão, coestimulação	Monócitos/macrófagos, granulócitos, células NK, subgrupos de linfócitos T e B, células dendríticas
CD13	Alanil aminopeptidase (ANPEP) (membrana)	Zinco metalopeptidase Receptor de coronavírus, infecção por CMV	Linhagem de granulócitos e monócitos
CD14	Receptor de lipopolissacarídio (LPS)	Ativação dos monócitos e granulócitos	Monócitos/macrófagos, granulócitos
CD15	Lewis X	Adesão, rolamento das células	Monócitos, granulócitos
CD16	FcγRIII	Superfamília Ig Receptor Fc de IgG	Células NK, granulócitos, monócitos/macrófagos, subgrupos de linfócitos T
CD19		Superfamília Ig Transdução de sinais para maturação, diferenciação e ativação dos linfócitos B	Linhagem de linfócitos B
CD20		Família da tetraspanina Ativação dos linfócitos B, canal de Ca^{++} e	Linhagem de linfócitos B

		proliferação	
CD21	Receptor do complemento (CR) 2	Família do regulador de ativação do complemento (RCA) Regulador da ativação do complemento, receptor do vírus Epstein-Barr, ativação dos linfócitos B	Linfócitos B em repouso maduros, linfócitos B do manto e da zona marginal, células dendríticas foliculares, subgrupos de timócitos
CD22		Superfamília Ig Adesão e coestimulação dos linfócitos B	Linhagem de linfócitos B
CD23	Fc∈RII	Sialoadesão, superfamília Ig Regulação da síntese de IgE, receptor Fc de IgE de baixa afinidade	Linfócitos B, monócitos, células dendríticas
CD25		Receptor de IL-2, cadeia α, ativação dos linfócitos T	Linfócitos T ativados, linfócitos B, monócitos/macrófagos
CD30		Superfamília do receptor de TNF Seleção de linfócitos T negativa no timo Envolvido na morte celular mediada por TCR	Linfócitos T, B e NK ativadas, monócitos
CD33		Superfamília Ig Ligação de carboidrato/ℓectina	Linhagem mieloide e dos monócitos, incluindo progenitores
CD34		Família da sialomucina Adesão entre células	Células-tronco hematopoéticas
CD38		Regulação da ativação e proliferação celulares Adesão	Células hematopoéticas progenitoras e ativadas, plasmócitos
CD41	Glicoproteína IIb (GPIIb)	Família da integrina agregação plaquetária	Plaquetas e megacariócitos
CD45	Antígeno comum leucocitário (LCA)	Molécula coestimuladora do receptor de antígenos T e B	Células hematopoéticas, expressão diferencial de isoformas em subgrupos de linfócitos T e B
CD56	Molécula de adesão da célula neural (NCAM)	Superfamília Ig Adesão entre células	Células NK, subgrupos de linfócitos T
CD57	Desconhecida	Células NK, subgrupos de linfócitos T	
CD61	Glicoproteína IIIa (GPIIIa)	Família da integrina ativação e agregação das plaquetas, adesão célula-matriz	Plaquetas e megacariócitos
CD68		Família de receptores de depuração	Macrófagos
CD71	Receptor de transferrina	Captação de ferro	Precursores eritroides
CD79a		Transdução de sinais do receptor de antígeno	Células da linhagem dos linfócitos B e plasmócitos
CD103		Proteína transmembrana tipo I Adesão de linfócitos T no epitélio intestinal	Linfócitos intraepiteliais, linfócitos T ativados, mastócitos, monócitos
CD117	c-*kit*	Tirosinoquinase tipo III, família do receptor do fator de crescimento, superfamília Ig Ligação e sinalização do fator de células-	Células-tronco $CD34^+$, mieloblastos, promielócitos, monoblastos, eritroblastos, megacarioblastos, mastócitos

		tronco	
CD123	IL-3Rβ	Família do receptor de citocinas tipo I Subunidade de ligação para IL-3, crescimento e diferenciação das células mieloides	Células mieloides, células progenitoras, células NK, subgrupos de linfócitos B
CD138	Sindecan-1	Família de proteoglicano sindecan Adesão da matriz extracelular	Linfócitos pré-B, plasmócitos
CD158e, i, k	Família do receptor semelhante a imunoglobulina de células *killer* (KIR)	Superfamília Ig Inibição da lise de NK por meio de ligação do MHC I	Células NK, subgrupos de linfócitos T
CD163		Superfamília de receptores de depuração Diferenciação/ativação dos macrófagos	Macrófagos
CD235a	Glicoforina A	Proteína transmembrana tipo I Determinante do grupo sanguíneo MN	Eritrócitos

CLORETO

❑ Definição

- O cloreto é o principal ânion extracelular; não é regulado ativamente em condições normais. Reflete alterações do sódio; quando sofre alteração independente do sódio, isso se deve habitualmente a um distúrbio do equilíbrio acidobásico
- Valores de referência: 97 a 110 mmol/ℓ.

❑ Uso

- Juntamente com sódio, potássio e dióxido de carbono, para avaliação do equilíbrio eletrolítico, acidobásico e hídrico. O cloreto modifica-se habitualmente na mesma dire-ção do sódio, exceto na acidose metabólica com depleção de bicarbonato e na alcalose metabólica com excesso de bicarbonato, quando os níveis séricos de sódio podem estar normais.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Acidose metabólica associada a diarreia prolongada, com perda de bicarbonato de sódio
- Doenças tubulares renais com excreção diminuída de íons hidrogênio e reabsorção dimi-nuída de bicarbonato (“acidose metabólica hiperclorêmica”)
- Alcalose respiratória (p. ex., hiperventilação, lesão grave do SNC)
- Fármacos
- Administração excessiva de certos fármacos (p. ex., cloreto de amônio, solução salina IV, intoxicação por salicilatos, terapia com acetazolamida)
- Elevação falsa (metodológica) devido a brometos ou outros halogênios
- Retenção de sal e de água (p. ex., corticosteroides, guanetidina, fenilbutazona)
- Alguns casos de hiperparatiroidismo
- Diabetes insípido, desidratação
- Perda de sódio > perda de cloreto (p. ex., diarreia, fístulas intestinais)

- Ureterossigmoidostomia.

Valores diminuídos

- Vômitos prolongados ou aspiração (perda de ácido clorídrico)
- Acidose metabólica com acúmulo de ânions orgânicos
- Acidose respiratória crônica
- Doenças renais perdedoras de sal
- Insuficiência adrenocortical
- Aldosteronismo primário
- Expansão do líquido extracelular (p. ex., SIHAD, hiponatremia, intoxicação hídrica, ICC)
- Queimaduras
- Fármacos
- Alcalose (p. ex., bicarbonatos, aldosterona, corticosteroides)
- Efeito diurético (p. ex., ácido etacrínico, furosemida, tiazídicos)
- Outras perdas (p. ex., abuso crônico de laxativos).

❑ Limitações

- As medidas diretas com ISE (eletrodo seletivo de íons) não fornecem o erro de deslocamento de volume em amostras com alta concentração de lipídios ou proteínas, como o fazem as medições indiretas com ISE e chama
- Os valores podem estar ligeiramente diminuídos após refeições; recomenda-se a coleta da amostra em jejum.

CLORETO, URINA

❑ Definição

- O cloreto é reabsorvido com o sódio pelo néfron. Em virtude de sua relação com outros eletrólitos, os resultados do cloreto urinário podem ser usados para ajudar a avaliar o estado de volume, o aporte de sal, as causas de hipopotassemia e no diagnóstico da acidose tubular renal (ATR). Cerca de 30% dos pacientes hipovolêmicos exibem uma diferença de > 15 mmol/ℓ entre as concentrações de sódio e cloreto na urina. Isso se deve à excreção do sódio com outro ânion (como bicarbonato, HCO_3^-) ou à excreção de cloreto com outro cátion (como amônio, NH_4^+). A resposta normal à acidemia consiste em aumentar a excreção urinária de ácido, principalmente NH_4^+. Quando os níveis urinários de NH_4^+ estão elevados, o hiato aniônico urinário [(Na + K) – Cl] terá um valor negativo, visto que os níveis de cloreto irão ultrapassar os do Na e do K pela quantidade aproximada de NH_4^+ na urina. Por conseguinte, a concentração de cloreto na urina pode estar inapropriadamente alta na hipovolemia induzida por diarreia, devido à necessidade de manter a eletroneutralidade quando a excreção de NH_4^+ está aumentada
- Valores de referência: ver Tabela 16.20.

Tabela 16.20 Valores de referência do cloreto na urina.

Urina de 24 h	mmol/dia
Homem	
< 10 anos	36 a 110
10 a 14 anos	64 a 176
> 14 anos	110 a 250

< 60 anos	95 a 195
Mulher	
< 10 anos	18 a 74
10 a 14 anos	36 a 173
> 14 anos	110 a 250
< 60 anos	95 a 195
Coleta de urina aleatória	**mmol/g de creatinina**
Homem	25 a 253
Mulher	39 a 348

❑ Uso

- Avaliação do estado de volume, aporte de sal e causas de hipopotassemia. É útil medir a concentração urinária de cloreto em um paciente que parece apresentar depleção de volume, porém com concentração urinária ligeiramente elevada de sódio
- Auxílio no diagnóstico de ATR
- Avaliação da composição de eletrólitos da urina e estudos do equilíbrio acidobásico. É útil medir o cloreto urinário em pacientes com acidose metabólica com hiato aniônico normal. Na ausência de insuficiência renal, isso pode ser devido a diarreia ou a uma das formas de ATR.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Diurese pós-menstrual
- Diurese maciça de qualquer etiologia
- Nefrite perdedora de sal
- Depleção de potássio
- Insuficiência adrenocortical
- Doença tubulointersticial
- Síndrome de Batter

Valores diminuídos

- Retenção pré-menstrual de sal e de água
- Perda extrarrenal excessiva de cloreto
- Hiperfunção adrenocortical
- Retenção pós-operatória de cloreto

❑ Limitações

- A excreção urinária de cloreto aproxima-se do consumo dietético
- Os brometos podem causar resultados falsamente elevados.

COAGULAÇÃO, FATORES DA

❑ Definição

- Os fatores da coagulação são proteínas plasmáticas circulantes. O produto final da coagu-lação, o coágulo, resulta da interação dos fatores da coagulação por meio de uma cascata enzimática. Muitas dessas

interações *in vivo* ocorrem em superfícies lipídicas, das quais as mais abundantes são proporcionadas pelas plaquetas. Por outro lado, *in vitro*, a cascata pode ser dividida em três vias: intrínseca, extrínseca e comum. Apesar de ser de certo modo artificial, essa distinção permanece útil para a realização e compreensão dos testes de coagulação. Por exemplo, o TP reflete as vias extrínseca e comum, enquanto o TTP reflete as vias intrínseca e comum. O fibrinogênio, a penúltima etapa na produção de co-águlos, constitui o alvo da via comum, sendo transformado em fibrina pela trombina; por fim, a fibrina é consolidada pelo fator XIII, produzindo um coágulo estável, que é essencial para obter a hemostasia por intermédio da coagulação. (A hemostasia primária por meio da ativação das plaquetas e o fator de von Willebrand são discutidos separadamente.)

■ Propriedades de cada fator da coagulação:
  ▼ Fator II (protrombina): Sintetizado no fígado; só se torna ativo após carboxilação pela vitamina K. É convertido em trombina (fator IIa). Sua deficiência resulta em prolongamento do TP (RNI) e do TTP
  ▼ Trombina (fator IIa): Importante coagulante, que converte o fibrinogênio em fibrina; desempenha múltiplas funções, incluindo como anticoagulante, pela sua ligação à trombomodulina na superfície das células endoteliais, convertendo a proteína C em sua forma ativa
  ▼ Fator V: Sintetizado no fígado; 20% são liberados das plaquetas. Cofator na conversão do fator II em IIa. A vitamina K não exerce nenhum efeito sobre a sua atividade. Proteolisado pelo complexo proteína C/S
  ■ Fator VII: Sintetizado no fígado. Torna-se ativado em um complexo com o fator tecidual. Para se tornar ativo (VIIa), o fator VII deve sofrer carboxilação pela vitamina K. De todos os fatores da coagulação, é aquele que tem meia-vida mais curta (4 h), refletindo-se no rápido prolongamento inicial do TP (elevação do RNI) em pacientes que começam a tomar antagonistas da vitamina K. O fator VIIa recombinante é usado terapeuticamente
  ▼ Fator VIII (fator anti-hemofílico): Sintetizado no fígado e nas células endoteliais de outros órgãos (principalmente o baço). Não é afetado pela insuficiência hepática ou pela deficiência de vitamina K. Principal cofator na via intrínseca da coagulação. O TP (RNI) não é afetado pela deficiência de fator VIII. O TTP torna-se prolongado quando o fator VIII diminui para < 40%. Atua como substrato para proteólise pelo complexo proteína C/S. As preparações de fator VIII purificado ou recombinante são usadas terapeuticamente
  ▼ Fator IX (também conhecido como fator Christmas): Sintetizado no fígado. Necessita de vitamina K para se tornar ativo na coagulação. Principal fator na via intrínseca da coagulação. O TP (RNI) não é afetado pela deficiência de fator IX. O TTP tornase prolongado quando o fator IX diminui para < 40%. O fator IX purificado e o recombinante são usados terapeuticamente
  ▼ Fator X: Sintetizado no fígado. Necessita da presença da vitamina K para se tornar ativo na coagulação. Principal fator na via comum da coagulação, onde converte o fator II em IIA (trombina). Tanto o TP (RNI) quanto o TTP são afetados nas deficiências pronunciadas
  ▼ Fator XI: Sintetizado no fígado e nos megacariócitos. Ativa os fatores XII e IX na via intrínseca. Se estiver acentuadamente diminuído, pode prolongar o TTP, mas não o TP
  ▼ Fator XII (fator de Hageman): Sintetizado no fígado. Ativado pelo colágeno, pela ruptura das membranas basais, plaquetas ativadas e cininogênio de alto peso molecular e pré-calicreína, juntamente com fator XI. O TTP (mas não o TP) apresentase prolongado na deficiência grave. Não há nenhuma diátese hemorrágica associada à sua deficiência congênita
  ▼ Cininogênio de alto peso molecular e pré-calicreína (fator de Fletcher): Fatores da coagulação que ativam a fase inicial da via intrínseca e o sistema complemento. Podem prolongar o TTP (e não o TP) quando diminuídos. Não existe nenhuma diátese hemorrágica associada à sua deficiência congênita
  ▼ Fator XIII (fator estabilizador da fibrina): Sintetizado no fígado; também presente nas plaquetas. Estabiliza a fibrina polimerizada quando houver cálcio. Sua deficiência não afeta o TP (RNI) nem o TTP. Na sua ausência, os coágulos são solúveis em ureia 5 molares

- Valores de referência:
    - *Fatores baseados no reagente do TP:*
        - Fator II: 70 a 120%
        - Fator V: 70 a 150%
        - Fator VII: 70 a 150%
        - Fator X: 70 a 150%
    - *Fatores baseados no reagente do TTP:*
        - Fator VIII: 70 a 150%
        - Fator IX: 70 a 120%
        - Fator XI: 60 a 120%
        - Fator XII: 60 a 150%
        - Pré-calicreína: 55 a 207%
        - Cininogênio de alto peso molecular: 59 a 135%

❑ Uso

- A quantificação dos fatores da coagulação pode ser obtida por meio de ensaios específicos para cada fator, com testes de coagulação cromogênicos ou, mais comumente, automáticos. Um plasma deficiente em cada fator é obtido e usado para definir o grau com que ele corrige o plasma do paciente. Quando há correção, o defeito do paciente é identificado e pode ser quantificado utilizando uma curva de referência obtida com diluições de plasmas misturados normais
- Um plasma deficiente em qualquer fator ou fatores ativos na via extrínseca e comum (VII, V, X e II) resulta em prolongamento do TP. Esses quatro fatores são quantificados em ensaios que utilizam reagentes do TP como ativadores. O plasma deficiente em fatores ativos na via intrínseca (e comum) (cininogênio de alto peso molecular, pré-calicreína e fatores XII, XI, IX e VIII) prolonga o TTP e é analisado com reagentes do TTP
- Quando usar testes dos fatores da coagulação:
    - Quando houver suspeita de deficiência congênita da coagulação (mais comumente os fatores VIII e IX)
    - Em certas ocasiões, para separar o efeito dos anticoagulantes orais (diminuição nos fatores II, VII, IX e X, mas não nos fatores V ou VIII) da doença hepática (deficiências de todos esses fatores da coagulação, incluindo fator V, mas não o fator VIII)
    - Para medir a heparina sanguínea (inibição do fator Xa) e, possivelmente, quando são usados inibidores terapêuticos do fator X.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Fator II: Mutação genética *G20210A* que predispõe à tromboembolia
- Fator VII: Gravidez e uso de anovulatórios orais. O aumento do fator VII tem sido liga-do à trombofilia em alguns estudos
- Fator VIII: Reagente de fase aguda (condições inflamatórias agudas), gravidez e uso de anovulatórios orais. Quando acentuadamente elevado, pode predispor à tromboembolia
- Fator IX: Gravidez e uso de anovulatórios orais. Valores muito elevados foram associa-dos a uma tendência à tromboembolia
- Fator X: Gravidez e uso de anovulatórios orais.

Valores diminuídos

- Fator II
    - Deficiência congênita (herança recessiva): sangramento de gravidade variável nos homozigotos

- Deficiência adquirida: doença hepática, coagulação intravascular disseminada, fibrinólise patológica, deficiência de vitamina K ou terapia com varfarina

- Fator V
  - Congênita: deficiência autossômica herdada; sangramento nos homozigotos
  - Adquirida: doença hepática, coagulação intravascular disseminada ou fibrinólise patológica
- Fator VII
  - Deficiência congênita: manifestada por sangramento variável nos homozigotos
  - Adquirida: doença hepática, deficiência de vitamina K, terapia com antagonistas da vitamina K
- Fator VIII
  - Congênita: hemofilia A em homens e em algumas portadoras do gene da hemofilia (diminuição habitualmente discreta); doença de von Willebrand, especialmente se for moderada a grave
  - Adquirida: autoanticorpos antifator VIII adquiridos em indivíduos previamente não afetados; aloanticorpos antifator VIII adquiridos em pacientes com hemofilia A que receberam múltiplas transfusões; coagulação intravascular disseminada e fibrinólise patológica
- Fator IX
  - Congênita: hemofilia B: transmissão ligada ao X
  - Adquirida: doença hepática, deficiência de vitamina K ou uso de antagonistas da vitamina K, síndrome nefrótica, amiloidose, autoanticorpos antifator IX em indiví-duos previamente saudáveis (extremamente raros), aloanticorpos em pacientes com hemofilia B tratados com infusões de fator IX
- Fator X
  - Congênita: defeito autossômico recessivo raro. Os homozigotos podem apresentar diátese hemorrágica
  - Adquirida: doença hepática grave; deficiência de vitamina K ou uso de antagonistas da vitamina K, coagulação intravascular disseminada, amiloidose
- Fator XI
  - Congênita: herança autossômica recessiva; diátese hemorrágica leve quando acentuadamente diminuído
- Fator XIII
  - Congênita: sangramento grave no estado homozigoto; cicatrização deficiente de feridas
  - Adquirida: doença hepática; leucemia promielocítica aguda; autoanticorpos contra o fator XIII.

Limitações

- Tubos de ensaio inadequadamente preenchidos, ou uso de anticoagulantes diferentes daqueles recomendados (citrato de sódio a 3,2%, fornecido em tubos com tampa azul)
- Plasma inadequadamente conservado
- O sangue hiperlipidêmico, hemolisado ou ictérico pode afetar os resultados com o uso de alguns instrumentos para coagulação
- Contaminação com heparina ou diluição do sangue coletado quando são utilizados ca-teteres de demora.

COAGULAÇÃO, TEMPO DE (TEMPO DE COAGULAÇÃO DE LEE-WHITE)

O tempo de coagulação caracteriza-se por baixa sensibilidade e pouca padronização. Tem apenas interesse histórico e não é mais utilizado.

COBALTO

❑ Definição

- O cobalto é um oligoelemento essencial e parte integral da cianocobalamina (vitamina B_{12}). É também utilizado na indústria, na produção de ligas de alta resistência para instrumentos de corte/perfuração, na indústria de semicondutores e como pigmento. É agudamente tóxico em grandes doses e com exposição cumulativa e prolongada a baixos níveis de cobalto em fábricas de processamento, indústria de metais duros, lapidação de diamantes e indústria de cerâmica
- A exposição crônica a sais de cobalto inorgânicos, por ingestão ou inalação de poeira, provoca angústia respiratória, dispneia e pneumoconiose ou pode levar ao desenvolvimento de miocardiopatia. O cobalto inorgânico pode induzir a síntese de hemoglobina, bem como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia
- O cobalto é rapidamente depurado pelos rins, e a determinação do cobalto urinário proporciona um indicador útil de exposição recente
- Valores de referência: menos de 1μg/ℓ.

❑ Uso

- Avaliação de exposição ocupacional e ambiental ao cobalto
- Detecção de toxicidade do cobalto
- Monitoramento de uso de implantes metálicos

❑ Interpretação

Valores elevados

- Pacientes renais em uso de agentes à base de eritropoetina
- Pacientes com DRT submetidos a hemodiálise
- Indivíduos que consomem grandes quantidades de cerveja contendo aditivo de cobalto
- Indivíduos com deterioração de implantes metálicos.

Valores diminuídos

- NA.

❑ Limitações

- A dieta, certos medicamentos, suplementos (nutricionais e minerais), vitamina B12 ou complexo B podem interferir nos resultados do exame. Recomenda-se evitar o seu uso 3 dias antes da realização do exame
- Podem ser obtidos resultados falso-positivos com o uso de tubos de coleta para oligoe-lementos não certificados
- Sabe-se que o gadolínio e o iodo em altas concentrações interferem no exame (deve-se aguardar um período de 96 h para a sua eliminação)
- A análise da concentração de cobalto tem pouca utilidade na determinação da deficiência de vitamina B_{12}
- Para avaliar uma exposição ocupacional, a amostra deve ser coletada no final do perío-do de trabalho, no último dia da semana de trabalho.

COBRE

❑ Definição

- O cobre é um metal componente de várias enzimas (p. ex., citocromo oxidase, superó-xido dismutase, tirosinase) envolvidas na síntese da Hb, no desenvolvimento do osso e do tecido elástico e na função do SNC. Os níveis de cobre precisam ser avaliados e comparados com os níveis de ceruloplasmina
- Valores de referência: Ver Tabela 16.21.

Tabela 16.21 Níveis séricos normais de cobre.

Idade	Sexo masculino (μg/dℓ)	Sexo feminino (μg/dℓ)
≤ 6 meses	20 a 70	20 a 70
7 meses a 18 anos	90 a 190	90 a 190
≥ 19 anos	70 a 140	80 a 155

❑ Uso

- Auxilia no diagnóstico da doença de Wilson
- Avaliação da cirrose biliar primária
- Avaliação da colangite esclerosante primária.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Doença de Wilson (níveis baixos a normais, cobre no sangue total, nível sérico livre ele-va do e cobre urinário)
- Anemias
    - AP
    - Anemia megaloblástica da gravidez
    - Anemia ferropriva
    - Anemia aplásica
- Leucemia e linfoma
- Infecção, aguda e crônica
- Cirrose biliar e colangite esclerosante
- Hemocromatose
- Doenças do colágeno (incluindo LES, AR, FR aguda, GN)
- Hipotireoidismo
- Hipertireoidismo
- Frequentemente associados a aumento da PCR
- Uso de anovulatórios orais e estrogênios
- Gravidez.

Valores diminuídos

- Doença de Wilson: a mutação interfere no transporte de cobre do citoplasma da mucosa intestinal para o aparelho de Golgi, onde se liga às proteínas
- Síndrome do cabelo enroscado de Menkes
- Nefrose (perda de ceruloplasmina na urina)
- Leucemia aguda em remissão
- Algumas anemias ferroprivas da infância (que exigem tratamento com cobre e com ferro)
- Kwashiorkor, diarreia crônica
- ACTH e corticosteroides.

❑ Limitações

- Os níveis séricos de cobre podem estar elevados quando houver infecção, inflamação, estresse, AR, em alguns cânceres, medicamentos, como carbamazepina e fenobarbital

- As concentrações alcançam 2 a 3 × o normal no terceiro trimestre de gravidez
- Os corticosteroides, o zinco, a desnutrição e a má absorção podem diminuir os níveis de cobre
- A amostra de soro deve ser coletada em tubo desprovido de oligoelementos, como tubo estéril azul, para evitar a contaminação
- Níveis urinários elevados de cobre sustentam o diagnóstico, porém não são exclusivos da doença de Wilson, visto que podem ser algumas vezes observados na hepatite autoimune e na colestase.

COCAÍNA

❑ Definição

- Essa droga é um éster de ácido benzoico e amino álcool. Outros nomes: benzoilmetilec-gonina, metil éster benzoato de ecgonina. Não foi estabelecida uma faixa terapêutica quando a cocaína é usada clinicamente como anestésico local em procedimentos oftalmológicos e otolaringológicos. A cocaína é considerada uma droga de uso abusivo e é controlada na relação II do U.S. Controlled Substances Act, de 1970.

❑ Uso

- Anestésico local, devido ao bloqueio de condutância dos canais de sódio
- Estimulante do SNC: bloqueia a recaptação dos neurotransmissores norepinefrina, se-rotonina, dopamina.

❑ Interpretação

- A cocaína é metabolizada principalmente a benzoilecgonina e metil éster de ecgonina. O metabolismo adicional produz ecgonina e outros compostos. A coingestão de etanol re-sulta na formação de cocaetileno. A presença desses compostos indica exposição, porém não fornece nenhuma informação quanto ao grau de intoxicação ou prejuízo. É preciso recorrer aos sinais clínicos e sintomas
- O médico deve estar atento para o teste realizado no laboratório, especialmente o ana-lito-alvo e se o teste é de rastreamento ou confirmação. O analito presente ou ausente pode fornecer uma orientação quanto ao tempo de exposição.

❑ Limitações

- Os testes de rastreamento baseiam-se comumente em imunoensaios
  - ▼ ELISA para sangue, soro, plasma
    - Analito-alvo: cocaína
    - Concentração de corte: variável – 20 a 50 ng/mℓ
    - Reatividade cruzada significativa com cocaetileno
    - Reatividade cruzada baixa com metil éster de ecgonina, norcocaína, ecgonina
  - ▼ EIA para urina
    - Analito-alvo: benzoilecgonina (metabólito)
    - Concentração de corte:
      - 150 ng/ml
      - 300 ng/ml
    - Cerca de 50 a 60% de reatividade cruzada com cocaína e cocaetileno
    - Baixa reatividade cruzada com EME, ecgonina limites de detecção – 20 a 50 ng/mℓ
- Os testes de confirmação baseiam-se comumente na cromatografia, independentemente da amostra
  - ▼ CG/EM
    - Modo completo para identificação qualitativa da cocaína, cocaetileno e metabólitos: limites de detecção – 20 a 50 ng/mℓ
    - Modo de monitoramento iônico selecionado para análise quantitativa do soro, plasma para

cocaína, cocaetileno e metabólitos: limites de quantificação – 5 a 20 ng/mℓ

▼ CL/EMn (EM múltipla)

- Modo de monitoramento de reações múltiplas para análise qualitativa ou quantitativa da cocaína, cocaetileno e metabólitos: limites de detecção/quantificação – 20 a 50 ng/mℓ

COLESTASE, PROVAS ENZIMÁTICAS (ALP, 5′-NUCLEOTIDASE, GGT, LAP)

❑ Definição

- A ALP refere-se a um grupo de enzimas que catalisam a hidrólise de grande número de ésteres de fosfato orgânicos em pH alcalino ideal. A principal importância dos níveis séricos de ALP no diagnóstico de doenças hepáticas é o reconhecimento da presença de doença colestática. Entretanto, a elevação das concentrações de ALP constitui um achado relativamente comum e nem sempre indica a existência de doença hepatobiliar. O grau de elevação não distingue entre colestase intra-e extra-hepática. São observadas elevações dos níveis séricos de 5’-nucleotidase nos mesmos tipos de doenças hepatobiliares associadas a um aumento dos níveis séricos de ALP. A maioria dos estudos sugere que os níveis séricos de ALP e de 5’-nucleotidase são igualmente valiosos na demonstração de obstrução biliar ou lesões hepáticas infiltrativas e expansivas. São encontrados níveis séricos elevados de gamaglutamil transpeptidase (GGT) em doenças hepáticas, do trato biliar e pancreáticas, refletindo o mesmo espectro de doença hepatobiliar da ALP, 5’-nucleotidase e leucina aminopeptidase. Os níveis séricos de GGT e ALP exibem uma correlação razoavelmente boa. Existem dados divergentes quanto ao fato de os níveis séricos de GGT terem uma melhor sensibilidade do que os níveis de ALP ou leucina aminopeptidase para doença hepatobiliar.

❑ Interpretação

- O aumento da ALP em doenças hepáticas (devido à síntese aumentada em consequência da proliferação do epitélio dos ductos biliares) constitui o melhor indicador de obstrução biliar, porém não diferencia a colestase intra-hepática da obstrução extra-hepática. Na colestase, o nível de ALP está desproporcionalmente aumentado em relação a outras provas de função hepática
- Ocorre aumento antes da icterícia
- Níveis elevados (mais de 5 vezes o normal) indicam obstrução, enquanto a presença de níveis normais praticamente exclui esse diagnóstico
- Níveis acentuadamente elevados em lactentes com atresia congênita dos ductos biliares intra-hepáticos, enquanto o aumento é bem menor na atresia extra-hepática
- Aumento de 10 vezes o normal: carcinoma de cabeça do pâncreas, coledocolitíase, hepatite colestática por fármacos
- Aumento de 15 a 20 vezes: cirrose biliar primária, carcinoma primário ou metastático
- Um aumento (3 a 10 vezes o normal) com níveis apenas ligeiramente elevados de tran-saminases pode ser observado na obstrução biliar e o oposto na doença hepática parenquimatosa (p. ex., cirrose, hepatite); aumento de mais de 3 vezes o normal em < 5% dos casos de hepatite aguda
- Níveis séricos elevados (2 a 10 vezes o normal; habitualmente um aumento de 1,5 a 3 vezes) de ALP edesidrogenase láctica em doenças hepáticas infiltrativas precoces (p. ex., amiloide) e expansivas (p. ex., tumor, granuloma, abscesso)
- Um aumento de menos de 3 a 4 vezes o normal é inespecífico e pode ser observado em todos os tipos de doenças hepáticas (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva, doenças hepáticas infiltrativas, cirrose, hepatite aguda [viral, tóxica, alcoólica] ou crônica, esteatose hepática aguda)
- Aumento de cinco vezes o normal: mononucleose infecciosa, pós-cirrose necrótica
- Aumentos da ALP (de origem hepática) e desidrogenase láctica, com níveis séricos normais de bilirrubina, AST, ALT sugerem obstrução de um ducto hepático ou doença hepática metastática ou infiltrativa
- Uma razão GGT/ALP de > 5 favorece a doença hepática alcoólica

- O aumento isolado da GGT constitui um teste de triagem sensível e monitoramento para alcoolismo. O aumento da GGT devido a álcool ou fármacos anticonvulsivantes não é acompanhado de elevação da ALP
- Os níveis séricos de 5'-nucleotidase (5'-N) e de LAP acompanham paralelamente a ele-vação da ALP na doença hepatobiliar de tipo obstrutivo, porém a 5'-N está aumentada apenas nesta última e apresenta-se normal durante a gravidez e na doença óssea, en-quanto a LAP está aumentada na gravidez, porém habitualmente normal na doença óssea. Os níveis de GGT estão normais na doença óssea e na gravidez. Por conseguinte, essas enzimas mostram-se úteis para estabelecer a fonte dos níveis séricos aumentados de ALP. Embora o nível sérico de 5'-N seja habitualmente paralelo ao nível de ALP na doença hepática, pode não aumentar de modo proporcional no paciente individual.

Enzima sérica	Obstrução biliar	Gravidez	Infância; doença óssea
ALP	Elevada	Elevada	Elevada
GGT	Elevada	Normal	Normal
5'-N	Elevada	Normal	Normal
LAP	Elevada	Elevada	Normal

- A presença de bilirrubina ("bile") na urina indica aumento da bilirrubina conjugada sé-rica e exclui a possibilidade de hemólise como causa. Com frequência, precede a icterícia clínica. Pode ocorrer sem icterícia na hepatite anictérica ou precoce, obstrução precoce ou metástases hepáticas. (Os comprimidos detectam 0,05 a 0,1 mg/dℓ as tiras reagentes são menos sensíveis; o teste é negativo em indivíduos normais.)
- A ausência completa de urobilinogênio na urina sugere fortemente obstrução completa dos ductos biliares; está normal na obstrução incompleta e diminuído em algumas fases da icterícia hepática. Aumentado na icterícia hemolítica e hepatite em fase de resolução. A ocorrência de aumento pode constituir uma evidência de lesão hepática, mesmo sem icterícia clínica (p. ex., alguns pacientes com cirrose, doença hepática metastática, insuficiência cardíaca congestiva). A sua presença na hepatite viral depende da fase da doença (normal < 1 mg ou 1 unidade Ehrlich/amostra de 2 h).

COLESTEROL, LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE (HDL)

❑ Definição

- A HDL, também conhecida como HDL-C, é produzida pelo fígado e consiste principalmente em colesterol, proteína e fosfolipídio. Transporta o colesterol na corrente sanguínea, dos tecidos para o fígado (transporte reverso de colesterol). A HDL é conhecida como "colesterol bom", visto que seus níveis estão inversamente relacionados com CP e constitui um fator de risco independente
- Valores de referência: ver Tabela 16.22.

Tabela 16.22 Valores de referência para o colesterol da (HDL).

Nível de HDL-colesterol	Comentários
< 40 mg/dℓ	Principal fator de risco para doença cardíaca
40 a 59 mg/dℓ	"Quanto mais alto, melhor"
≥ 60 mg/dℓ	Considerado protetor contra doença cardíaca

❑ Uso

- Avaliação do risco de doença cardíaca e aterosclerose
- Solicitado em combinação com colesterol total, LDL e triglicerídio, como perfil lipídico.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hiperalfalipoproteinemia
- Atividade física ou exercício regulares
- Perda de peso
- Doença hepática crônica.

Valores diminuídos

- Diabetes melito não controlado
- Doença hepatocelular
- Insuficiência renal crônica, nefrose, uremia
- Colestase
- Abetalipoproteinemia
- Hiper-α-liproteinemia familiar (doença de Tangier)
- Deficiência de apo A-I e apo C-III.

❑ Limitações

- A HDL aumenta em consequência do consumo moderado de etanol, estrogênios e in-sulina
- A HDL diminui em consequência de inanição, estresse e doença recente; tabagismo; obesidade e falta de exercício; e fármacos, como esteroides, diuréticos tiazídicos e beta-bloqueadores; hipertrigliceridemia (> 1.700 mg/dℓ); e níveis séricos elevados de imunoglobulina
- Outros fatores que também podem aumentar o colesterol incluem tabagismo, idade, hi-pertensão, história familiar de doença cardíaca prematura, doença cardíaca preexistente e DM
- São observados baixos níveis de HDL-C (com ou sem anormalidades concomitantes associadas dos lipídios) em asiáticos, em comparação com não asiáticos. Trata-se de um fenótipo distinto associado a um risco aumentado de DAC.

Leitura sugerida

National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute's National Cholesterol Education Program. http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/. Accessed November 18, 2010.

COLESTEROL, LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE (LDL)

❑ Definição

- A LDL-colesterol, também conhecida como LDL-C, é produzida pelo metabolismo da VLDL-colesterol e consiste principalmente em colesterol, proteína e fosfolipídios, que transportam o colesterol na corrente sanguínea do fígado até os tecidos periféricos. A LDL-C é denominada "colesterol ruim", e os níveis de LDL-C estão associados a aterosclerose e coronariopatia
- Valores de referência: ver Tabela 16.23.

Tabela 16.23 Intervalos de referência para colesterol da LDL.

Nível de colesterol LDL	Categoria
< 100 mg/dℓ	Ideal

100 a 129 mg/dℓ	Quase ideal, acima do ideal
130 a 159 mg/dℓ	Limítrofe alto
160 a 189 mg/dℓ	Alto
190 mg/dℓ	Muito alto

❑ Uso

- Para determinar o risco de doença cardíaca e aterosclerose. A LDL-C é calculada quando solicitada em combinação com o colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídios, como perfil lipídico.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipercolesterolemia familiar
- Síndrome nefrótica
- Doença hepática
- Obstrução hepática
- Insuficiência renal crônica
- Hiperlipidemia tipos II e III
- DM

Valores diminuídos

- Abetalipoproteinemia
- Hipertireoidismo
- Doença de Tangier
- Hipolipoproteinemia
- Anemia crônica
- Deficiência de lecitina colesterol aciltransferase
- Deficiência de apo C-II
- Hiperlipidemia tipo I

❑ Limitações

- Os valores de LDL-C podem estar altos devido a uma dieta rica em gorduras saturadas e colesterol, gravidez ou uso de esteroides
- Os níveis de LDL devem ser determinados apenas em amostras coletadas em jejum
- O LDL-colesterol pode estar diminuído devido a estresse agudo, doença recente e estro-gênios
- Outros fatores passíveis de afetar os níveis de LDL-colesterol: tabagismo, hipertensão arterial (pressão arterial > 140/90 mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva), história familiar de DAC prematura (DAC em parentes de primeiro grau do sexo mas-culino com < 55 anos; DAC em parentes de primeiro grau do sexo feminino com < 65 anos) e idade (homens com mais de 45 anos; mulheres com mais de 55 anos). Ver na Tabela 16.24 informações adicionais
- No momento atual, não existe nenhuma recomendação específica para a determinação rotineira do tamanho e número de partículas de LDL.

Tabela 16.24 Painel de tratamento de adultos III, metas de LDL-C e pontes de corte para terapia.

Categoria de risco	Meta de LDL-C	Iniciar a CCD	Considerar a terapia farmacológica[1]
Alto risco: DAC[2] ou equivalentes de risco de	< 100 mg/dℓ (meta	≥ 100 mg/dℓ[5]	≥ 100 mg/dℓ[6] (< 100 mg/dℓ: considerar as

DAC[3] (risco de 10 anos > 20%)	opcional: < 70 mg/dℓ)[4]		opções de fármacos)[1]
Risco moderadamente alto: 2+ fatores de risco[7] (risco de 10 anos de 10 a 20%)[8]	< 130 mg/dℓ[9]	≥ 130 mg/dℓ[5]	≥ 130 mg/dℓ (100 a 129 mg/dℓ considerar as opções de fármacos)[10]
Risco moderado: 2+ fatores de risco[7] (risco de 10 anos < 10%)[8]	< 130 mg/dℓ	≥ 130 mg/dℓ	≥ 160 mg/dℓ
Risco mais baixo: 0 a 1 fator de risco[11]	< 160 mg/dℓ	≥ 160 mg/dℓ	≥ 190 mg/dℓ (160 a 189 mg/dℓ: fármaco para redução do LDL-C opcional)

[1]Quando se utiliza a terapia farmacológica para reduzir as LDL, aconselha-se que a intensidade da terapia seja suficiente para obter pelo menos uma redução de 30 a 40% nos níveis de LDL-colesterol.

[2]A doença da artéria coronária (DAC) inclui história de infarto do miocárdio, angina instável, angina estável, procedimentos em artérias coronárias (angioplastia ou revascularização do miocárdio) ou evidências de isquemia miocárdica clinicamente significativa.

[3]Os equivalentes de risco de DAC incluem manifestações clínicas de formas não coronarianas de doença aterosclerótica (doença arterial periférica, aneurisma da aorta abdominal e doença da artéria carótida [ataques isquêmicos transitórios ou acidente vascular encefálico de origem na artéria carótida ou obstrução de mais de 50% de uma artéria carótida]), diabetes melito e 2+ fatores de risco com risco de 10 anos para DAC pronunciada de mais de 20%.

[4]Um risco muito alto favorece a meta opcional de LDL-colesterol de < 70 mg/dℓ e, em pacientes com triglicerídios altos, não HDL-C < 100 mg/dℓ.

[5]Qualquer indivíduo com alto risco ou risco moderadamente alto que apresenta fatores de risco relacionados com o estilo de vida

(p. ex., obesidade, falta de atividade física, triglicerídios elevados, baixos níveis de HDL-C ou síndrome metabólica) é candidato a mudanças terapêuticas do estilo de vida para modificar esses fatores de risco, independentemente do nível de LDL-C.

[6]Se o nível basal de LDL-colesterol for < 100 mg/dℓ, a administração de um fármaco para reduzir a LDL constitui uma opção terapêutica com base nos resultados dos ensaios clínicos disponíveis. Se uma pessoa de alto risco tiver níveis elevados de triglicerídios ou baixos níveis de HDL-C, pode-se considerar a combinação de fibrato ou ácido nicotínico com um fármaco que reduz a LDL.

[7]Os fatores de risco incluem tabagismo, hipertensão (PA > 140/90 mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva), baixo nível de HDL-C (< 40 mg/dℓ), história familiar de DAC prematura (DAC em parentes de primeiro grau do sexo masculino com menos de 55 anos de idade; DAC em parentes de primeiro grau do sexo feminino com menos de 65 anos) e idade (homens ≥ 45 anos; mulheres ≥ 55 anos).

[8]Calculadoras eletrônicas para risco de 10 anos podem ser encontradas em www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol.

[9]Meta de LDL-C opcional < 100 mg/dℓ.

[10]Para indivíduos de risco moderadamente alto, quando os níveis de LDL-C são de 100 a 129 mg/dℓ em condições basais ou com terapia de mudança de estilo de vida, a administração de um fármaco que reduz a LDL para obter um nível de LDL-C de < 100 mg/dℓ constitui uma opção terapêutica, com base nos resultados disponíveis de ensaios clínicos.

[11]Quase todas as pessoas com fator de risco de zero ou 1 correm um risco de 10 anos de < 10%, e, por conseguinte, não é necessário proceder a uma avaliação do risco de 10 anos em indivíduos com fator de risco de zero ou 1.

❑ Outras considerações

- O perfil lipídico não mede diretamente os níveis de LDL, porém efetua a sua estimativa com o uso da equação de Friedewald:

$$\text{LDL-C (mg/d}\ell\text{)} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - (0{,}20 \times \text{triglicerídios})$$

- Nota: a fórmula só é válida para amostras em jejum, e os níveis de triglicerídios devem ser < 400 mg/dℓ
- O LDL-C pode ser medido diretamente quando os triglicerídios estão elevados.

Leitura sugerida

National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute's National Cholesterol Education Program. http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/. Accessed November 18, 2010.

COLESTEROL, TOTAL, SORO

❑ Definição

- Esteroide transportado na corrente sanguínea como lipoproteína. É necessário para o funcionamento das membranas celulares e como precursor dos ácidos biliares, progesterona, vitamina D, estrogênios,

glicocorticoides e mineralocorticoides

- Valores de referência: ver Tabela 16.25.

Tabela 16.25 Classificação inicial baseada no colesterol total e HDL-colesterol.

Nível de colesterol total	Categoria
< 200 mg/dℓ	Nível desejável que faz com que uma pessoa tenha menor risco de coronariopatia. Um nível de colesterol de ≥ 200 mg/dℓ eleva o risco
200 a 239 mg/dℓ	Limítrofe alto
≥ 240 mg/dℓ	Colesterol sanguíneo elevado. Um indivíduo com este nível corre mais de duas vezes o risco de CP do que uma pessoa cujo colesterol é de < 200 mg/dℓ

❑ Uso

- Avaliação do risco de doença cardíaca e aterosclerose
- Solicitado em combinação com HDL, LDL e triglicerídios como perfil lipídico.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Gravidez
- Fármacos: betabloqueadores, esteroides anabolizantes, vitamina D, anovulatórios orais e epinefrina
- Obesidade
- Tabagismo
- Álcool
- Dieta com alto teor de colesterol e gorduras
- Insuficiência renal
- Hipotireoidismo
- Doença de armazenamento do glicogênio (i. e., doenças de Gierke e Werner)
- Hipercolesterolemia familiar
- DM
- Cirrose biliar, doença hepatocelular
- Hiperlipoproteinemia tipos I, IV, V
- Neoplasias de próstata e pâncreas

Valores diminuídos

- Doença aguda, como ataque cardíaco
- Desnutrição
- Doença hepática
- Doenças mieloproliferativas
- Anemias crônicas
- Infecção
- Hipertireoidismo
- Estresse
- Lipoproteinemias primárias
- Doença de Tangier (deficiência de alfalipoproteína familiar).

Limitações

- A variação intrapessoal pode ser de até 10%
- A variação sazonal é 8% maior no inverno do que no verão
- A variação de posição é de 5 e 10 a 15% mais baixa quando a flebotomia é realizada na posição sentada ou em decúbito, respectivamente, em comparação com a posição ortostática
- Outros fatores que também podem aumentar o colesterol incluem tabagismo, idade, hipertensão, história familiar de cardiopatia prematura, doença cardíaca preexistente e DM.

Leitura sugerida

American Heart Association. Cholesterol. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/CholestrolATH_UCM_001089_SubHomePage.jsp. Accessed November 18, 2010.

COLINESTERASE (PSEUDOCOLINESTERASE) E NÚMERO DE DIBUCAÍNA

❑ Definição

- A colinesterase é uma enzima que catalisa a hidrólise do neurotransmissor Ach em co-lina e ácido acético, uma reação necessária para possibilitar que o neurônio colinérgico retorne a seu estado de repouso após ativação
- A colinesterase sérica, frequentemente denominada pseudocolinesterase ou PChE, distingue-se da acetilcolinesterase (AChE ou "colinesterase verdadeira") tanto pela sua lo-calização quanto pelo substrato
  - A PChE é encontrada principalmente no fígado
  - A AChE, também conhecida como colinesterase eritrocitária ou Ach acetil-hidrolase, ocorre principalmente no sangue e nas sinapses neurais
- A diferença entre os dois tipos de colinesterase está relacionada com suas respectivas afi-nidades pelos substratos: a AChE hidrolisa a Ach mais rapidamente, enquanto a PChE hidrolisa mais rapidamente a butirilcolina
- A interpretação do fenótipo baseia-se na atividade total de PChE e na porcentagem de inibição produzida pela dibucaína. Apesar da existência de > 25 fenótipos diferentes, a maioria é extremamente rara. Pacientes com fenótipos incomuns são incapazes de metabolizar de modo normal a succinilcolina ou o mivacúrio; por conseguinte, esses pacientes podem apresentar paralisia prolongada após o uso desses fármacos
- Outras designações: colina esterase II SChE, Ach, acil-hidrolase, butirilcolinesterase (BChE), inibição pela dibucaína, colinesterase plasmática
- Valores de referência:
  - Pseudocolinesterase, total: 2.900 a 7.100 U/ℓ
  - Inibição pela dibucaína: 70 a 90% (deficiência congênita, 18 a 20%).

❑ Uso

- Monitoramento da exposição a inseticidas organofosforados
- Monitoramento de pacientes com doença hepática, especialmente aqueles submetidos a transplante de fígado
- Identificação de pacientes que são homozigotos para o gene atípico e que apresentam baixos níveis de PChE que não são inibidos pela dibucaína
- Identificação de pacientes que são heterozigotos para o gene atípico; apresentam níveis de PChE mais baixos que o normal e níveis variáveis de inibição com a dibucaína.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hiperlipoproteinemia tipo IV
- DM
- Hipertireoidismo
- Exposição a inseticidas (organofosforados)
- Síndrome nefrítica
- Psicose
- Câncer de mama.

Valores diminuídos

- Variantes genéticas de PChE
- Anemia perniciosa (AP) grave, anemia aplásica
- Cirrose
- ICC (causando doença hepática)
- Carcinoma hepático
- Desnutrição
- Infecções agudas e queimaduras
- IAM, embolia pulmonar
- Distrofia muscular
- Após cirurgia
- Doença renal crônica.

❑ Limitações

- Os níveis de PChE não devem ser confundidos com os de AChE. Os níveis de PChE são indicadores mais precoces de exposição a organofosforados do que os níveis de AChE Pacientes com atividade normal de PChE exibem 70 a 90% de inibição pela dibucaína, enquanto os homozigotos para o alelo anormal têm pouca ou nenhuma inibição (0 a 20%) e níveis habitualmente baixos da enzima. Os pacientes heterozigotos exibem níveis intermediários de PChE e resposta aos inibidores
- A inibição pela dibucaína não tem valor em relação à PChE total para o diagnóstico de exposição a pesticidas organofosforados
- Os níveis circulantes são diminuídos por esteroides anabolizantes, carbamatos, ciclofos-famida, estrogênios, glicocorticoides, lítio, relaxantes neuromusculares, anovulatórios orais, inseticidas organofosforados e agentes radiográficos
- Os tubos de separação de soro, os anticoagulantes com citrato, os detergentes e os me-tais pesados também diminuem os níveis séricos.

COMPLEMENTO

❑ Definição

- O sistema complemento é um importante componente da imunidade inata e adapta-tiva; quando ativado, o complemento resulta na formação do complexo de ataque à membrana (MAC), que libera peptídios denominados anafilatoxinas. Cerca de 90% dos componentes do complemento são sintetizados no fígado e consistem em proteínas de fase aguda
- Existem três vias de ativação: a via clássica (células sensibilizadas por anticorpos), alter-nativa (defesa precoce contra microrganismos) e lectina de ligação da manose (MBL) (reconhece microrganismos na ausência de anticorpos, que são substituídos por uma lectina, como a proteína de ligação de manose [MBP]). A MBL é sintetizada no fígado. Pertence a uma família de moléculas denominadas colectinas. Muitos componentes do sistema complemento interagem por meio de mecanismos em cascata. Os nove

componentes da via clássica são designados pela letra em maiúscula C, seguida de um número indicando a ordem de aparecimento na sequência da cascata (a única exceção é C4, que atua antes de C2). Os componentes da via alternativa são denominados fatores e são designados por letras em maiúscula (exemplo: fator H, fator D). Quanto à via da MBL, os componentes são designados pelas abreviaturas dos nomes das proteínas

- Todas as três vias de ativação do complemento convergem na ativação de C3 e montagem do complexo de ataque à membrana, que é formado pelos componentes C5-C9.

❑ Uso

- O complemento deve ser investigado em pacientes com infecções piogênicas recorrentes (porém com contagens de leucócitos e imunoglobulinas normais), angioedema recorrente, vasculite crioglobulinêmica e com vários familiares apresentando infecções recorrentes por Neisseria. Pacientes com deficiências nos fatores D, B, P, H e I da via alternativa ou dos componentes tardios do complemento, C3, C5 a C9, são especialmente suscetíveis a infecções causadas por *Neisseria meningitidis*
- Para determinar a presença de deficiência de componentes individuais e *estabelecer se a deficiência é adquirida ou herdada*
- O ensaio do complemento hemolítico total (CH50 ou TCH) é um teste global; apresenta-se diminuído se houver deficiência de qualquer um dos componentes da via clássica. O ensaio AH50 efetua o rastreamento de anormalidades na via alternativa. O uso dos ensaios CH50 e AH50 possibilita a identificação de anormalidades em ambas as vias. Quando CH50 está muito baixo, a etapa seguinte consiste em determinar os componentes específicos do complemento.

❑ Valores de referência

- Os níveis de complemento são determinados por ensaios imunológicos e funcionais
- Os ensaios mais frequentemente usados são C3, C4, CH50 e AH50 (ver Tabela dos componentes do complemento no plasma e suas deficiências).

❑ Interpretação

Diminuído em condições adquiridas (ver Tabela dos componentes do complemento no plasma e suas deficiências). As diminuições do complemento em condições adquiridas são habitualmente apenas parciais e afetam vários componentes do sistema. Resultam mais comumente do consumo do complemento.

Associadas a artrite

- Lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, especialmente quando associado a doença renal. Cerca de 50% dos pacientes com LES apresentam reduções do C3 e C4. Baixos níveis de complemento correlacionam-se com a presença de doença mais grave, especialmente com comprometimento renal. A normalização reflete bons resultados terapêuticos Hepatite B ou C
- Crioglobulinemia mista essencial
- Doença do soro

Associado a vasculite

- Vasculite reumatoide
- Crioglobulinemia mista essencial
- Síndrome de Sjögren
- Vasculite hipocomplementêmica

Associado a nefrite

- GN pós-estreptocócica aguda (declínio transitório do C3)
- Nefropatia por IgA
- Nefropatia membranosa
- Glomerulonefrite membranoproliferativa tipos I e II

- Nefrite do LES
- Nefrite tubulointersticial
- Doença de depósito denso: os níveis de C3 e fator B estão baixos, enquanto C4 está nor mal
- Síndrome de Goodpasture

Associado a diversas condições

- Síndrome do anticorpo antifosfolipídio
- Endocardite bacteriana
- Crioglobulinemia (níveis diminuídos de C2 e C4)
- Angioedema adquirido devido à deficiência do inibidor de C1 nas doenças linfoprolife-rativas de linfócitos B
- Hepatopatia alcoólica: baixos valores de C3 e C4, devido à sua síntese diminuída
- Ocorre desenvolvimento de deficiência adquirida do fator acelerador de decomposição (DAF) e CD59 – proteínas reguladoras do complemento que normalmente inibem a ativação do complemento – na HPN, resultando em hemólise acelerada dos eritrócitos
- Síndrome de Evans.

Líquido sinovial

- São observados valores deprimidos de CH50 no líquido sinovial das articulações nas seguintes condições:
  - Artrite reumatoide soronegativa
  - LES
  - Pseudogota e gotas
  - Síndrome de Reiter
  - Artrite gonocócica.

Diminuído em condições herdadas (ver Tabela dos componentes do complemento no plasma e suas deficiências)

As deficiências herdadas caracterizam-se pela ausência de um único componente do complemento. Os distúrbios herdados da via clássica são, em sua maioria, transmitidos de modo autossômico recessivo estão sintomáticos nos heterozigotos. A exceção é a deficiência parcial de C4, que predispõe ao LES.

- O angioedema hereditário é uma doença autossômica dominante; os pacientes apresentam níveis muito baixos de C4, porém C3 normal
- Deficiência de C1q: mais de 90% dos casos desenvolvem LES
- A deficiência de C1r ou C1s e a deficiência parcial de C4 predispõem ao desenvolvimento de LES
- A deficiência de C4a ou C4b está associada ao desenvolvimento de outras doenças (es-clerodermia, nefropatia por IgA, diabetes infantil etc.)
- Febre familiar do Mediterrâneo (inibidor de C5a)
- Vasculite urticariforme e infecções recorrentes (C3)
- Imunodeficiência combinada grave (C1q)
- Hipogamaglobulinemia ligada ao X (C1q)
- Infecções recorrentes por Neisseria (C5, C6, C7, C8, C9 e a via alternativa)
- As deficiências congênitas de C3 ou C4 podem apresentar um distúrbio semelhante ao lúpus ou outro distúrbio autoimune envolvendo:
  - Artrite
  - Nefrite
  - Exantemas
  - Infecções pneumocócicas
- As mutações heterozigotas nos fatores plasmáticos H e I resultam em consumo de C3, predispondo o

paciente a infecções e à glomerulonefrite

- Foi identificada uma deficiência genética de proteínas reguladoras do complemento em 40 a 80% dos casos de *síndrome hemolítico urêmica atípica (SHUa)*, uma síndrome rara de hemólise microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal. Deficiência de fator H (a anormalidade mais frequente na SHUa), mutações de C3 e deficiências da proteína cofator de membrana, fator I, fator B e trombomodulina
- A deficiência de properdina (via alternativa) é transmitida como condição ligada ao X, e os homens são afetados por *Neisseria meningitidis*, frequentemente de tipos in-comuns
- As deficiências da via de lectina são raras: as deficiências de MBL, protease 2 associada a MBL e ficolina 3 estão associadas a infecções piogênicas, especialmente por bactérias encapsuladas.

Valores elevados

Em condições inflamatórias que aumentam os reagentes de fase aguda.

- O complemento pode estar normal ou aumentado nas seguintes condições:
  - Artrite reumatoide juvenil
  - Artrite palindrômica
  - Pseudogota e gota
  - Síndrome de Reiter
  - Artrite gonocócica

❑ Dificuldades

A atividade do complemento é instável e termolábil, e ocorre redução depois de algumas horas em amostras mantidas em temperatura ambiente. As amostras de soro não devem ser mantidas em temperatura ambiente por mais de 6 h ou refrigeradas por mais de 7 dias antes de sua análise.

- As amostras que *coagulam* em temperatura refrigerada perdem a sua atividade, devido à ativação do complemento
- Os componentes do complemento deterioram em amostras que são repetidamente des-congeladas e congeladas
- A hemólise intensa, a lipemia ou a bilirrubinemia podem interferir na medição acurada.

Componentes do complemento no plasma e suas deficiências.*

Proteína	Concentração no plasma, mg/mℓ	Correlações clínicas
Testes globais		
CH50: 60 a 144 unidades CEA		
AH50 (triagem para anormalidades da via alternativa): 59% ou mais unidades CEA		
Via clássica		
	150, 50, 50	GN, LES
C4	300 a 600	Esclerodermia, LES, nefropatia por IgA, GN membranosa
C2	20	LES, AR juvenil, GN
Via alternativa		
Fator B	200	Infecções por *Neisseria meningitidis*
Fator D	2	Infecções piogênicas recorrentes
Properdina	25	Infecções piogênicas recorrentes, meningococcemia fulminante

Via MBL		
MBL	Por laboratórios especializados	Infecções recorrentes
MASP-1	1,5 a 13	
MASP-2	Desconhecida	
Comum a todas as vias		
C3	1.200 a 1.300	Infecções piogênicas recorrentes, GN
Complexo de ataque à membrana		
C5	80	Infecções disseminadas recorrentes por *Neisseria,* LES
C6	45	Infecções disseminadas recorrentes por *Neisseria*
C7	90	Infecções disseminadas recorrentes por *Neisseria,* doença de Raynaud
C8	55	Infecções disseminadas recorrentes por *Neisseria*
C9	60	Nenhuma
Proteínas de controle de fase líquida		
Inibidor de C1	240	Angioedema hereditário, doenças autoimunes
C4b	250	Angioedema, síndrome semelhante à de Behchet
Fator I	35	Infecções piogênicas recorrentes
Fator H	300 a 450	Infecções piogênicas recorrentes, GN, degeneração macular relacionada com a idade
Proteínas ligadas às células		
CR1		Anemia e LES
CR3		Deficiência de adesão dos leucócitos 1, infecções piogênicas recorrentes, leucocitose
DAF/CD59/HRF (adquiridos)		HPN

Leitura sugerida

Botto M, Kirshfink M, Macor P *et al*. Complement in human diseases: lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol*. 2009; 46:2774–2783.

Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:617–625.

CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA (CHCM)

❑ Definição e Uso

- A CHCM é o Ht dividido pela Hb. Tem valor limitado na classificação das anemias, embora possa identificar a hipocromasia melhor do que a MCH
- Valores de referência: 31,5 a 36 g.

❑ Interpretação

Valores diminuídos

- Anemias microcíticas e normocíticas.

Valores elevados

- Anemias macrocíticas e esferocitose hereditária
- Lactentes e recém-nascidos.

CONTAGEM CELULAR, ANÁLISE DE LÍQUIDOS CORPORAIS

A discussão deste capítulo concentra-se no exame microscópico dos líquidos acumulados nas cavidades corporais: os líquidos cerebrospinal, pleural, pericárdico e peritoneal (ascite). Os líquidos sinoviais são descritos adiante, em "Outros Líquidos Corporais". A aspiração, seguida de exame químico, microscópico, citológico, microbiológico e, quando indicado, de citometria de fluxo, deve ajudar a determinar a etiologia dos líquidos patológicos acumulados, fornecen-do informações importantes sobre infecção, hemorragia, inflamação ou infiltração maligna. As contagens celulares totais são realizadas utilizando os líquidos corporais não diluídos (ou, no caso de contagens muito altas, diluídos) com hemocitômetro. As contagens diferenciais são realizadas utilizando um esfregaço após centrifugação (Cytospin^{TM}) e coloração pelo método de Wright-Giemsa. A identificação e culturas bacterianas são descritas separadamente, bem como a bioquímica dos líquidos corporais.

COOXIMETRIA

❑ Definição

- A cooximetria refere-se à medida de vários tipos de hemoglobina por espectrofotometria de comprimentos de onda múltiplos dedicada.

❑ Uso

- Em geral, mede as concentrações de hemoglobina oxigenada (oxiHb), hemoglobina de-soxigenada (desoxiHb ou Hb reduzida), COHB e metemoglobina (MetHb) como porcentagem da concentração de hemoglobina total na amostra de sangue.
- Indicações
- História compatível com exposição a toxinas
- A hipoxia não melhora com a administração de oxigênio
- Existência de discrepância entre a PaO_2 na gasometria e a saturação de oxigênio na oximetria de pulso (SpO_2)
- Suspeita de outras dis-hemoglobinemias, como metemoglobinemia ou carboxi-hemo-globinemia.

Saturação de oxigênio (SO_2)

- Calculada como O2 Hb/O_2 Hb + HHB × 100%
- A disponibilidade de oxigênio para os tecidos depende não apenas da SO2, mas também da afinidade do O_2 pela Hb. É clinicamente útil na cianose e na eritrocitose. Pode diferenciar a oxigenação diminuída do sangue, como a que ocorre em doenças pulmonares, da mistura de sangue venoso, conforme observado em *shunt* AV
- A porcentagem de saturação no recém-nascido é de 40 a 90% e, posteriormente, de 94 a 98%; os valores diminuem com a idade.

Oxi-hemoglobina

- Representa a fração de Hb oxigenada em relação à Hb total presente, incluindo a Hb que não se liga ao oxigênio. Nos indivíduos saudáveis, a oxi-hemoglobina e a saturação de oxigênio são aproximadamente iguais. Quando houver dis-hemoglobinas, a oxi-hemoglobina pode ser considerada inferior à saturação de oxigênio. Embora a saturação de oxigênio frequentemente permaneça dentro dos limites de referência, a capacidade de transporte de oxigênio do sangue pode estar acentuadamente diminuída

- Valores de referência: 94 a 100%.

Carboxi-hemoglobina

- É a Hb que se liga ao monóxido de carbono em lugar do oxigênio normal. O monóxido de carbono (CO) tem uma afinidade muito maior do que o oxigênio pela hemoglobina
- Ocorre formação de carboxi-hemoglobina na intoxicação por monóxido de carbono. A fonte do monóxido de carbono pode incluir escapamento (como a de um carro, caminhão, barco ou gerador), fumaça de incêndio ou fumaça de tabaco. O nível de carboxihemoglobina é útil para avaliar o grau de toxicidade do CO e considerar o efeito do tabagismo no paciente. Foi sustentada a existência de uma correlação direta entre o nível de CO e os sintomas de doenças ateroscleróticas, angina e infarto do miocárdio
    - Não fumantes: saturação da Hb de 0,5 a 1,5%
    - Fumantes: 1 a 2 maços/dia – 4 a 5%
    - Fumantes inveterados: > 2 maços/dia – 8 a 9%.

Metemoglobina

- A metemoglobina é produzida pela oxidação do ferro ferroso normal da Hb a ferro férrico, tornando-a quimicamente inútil para a respiração
- Normalmente, existe uma pequena quantidade de metemoglobina no sangue, porém a conversão de uma maior fração da hemoglobina em metemoglobina resulta em cianose perceptível. A metemoglobinemia pode ser adquirida em qualquer momento durante a vida em consequência da exposição a diferentes agentes químicos, como nitritos, ou pode ser congênita, devido a uma condição genética
- Normal: 0,06 a 0,24 g/dℓ.

CORTISOL LIVRE NA URINA, 24 HORAS

❑ Definição

- O cortisol livre na urina de 24 h ou cortisol livre urinário fornece um índice prático, direto e confiável da secreção de cortisol. Trata-se de uma medida integrada do nível sérico de cortisol livre que não é afetada pelo peso corporal
- Valores de referência:
    - Homens: < 60 μg/dia; < 32 μg/g de creatinina
    - Mulheres: < 45 μg/dia; < 45 μg/g de creatinina

❑ Uso

- Ajuda no diagnóstico de hipercortisolismo causado por síndrome de Cushing
- Insuficiência suprarrenal (utilidade limitada)
- Auxílio no diagnóstico de anormalidades adquiridas ou hereditárias da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase (razão cortisol-cortisona)
- Diagnóstico de pseudo-hiperaldosteronismo devido ao consumo excessivo de alcaçuz

❑ Interpretação

- O cortisol livre na urina de 24 h está aumentado na síndrome de Cushing. Pode-se considerar a presença de síndrome de Cushing se a excreção urinária basal de cortisol do paciente for mais de 3 × o limite superior do normal, e outro exame for anormal
- Esse resultado é observado em 95% dos casos de síndrome de Cushing. Valores de < 100μg por 24 h excluem o diagnóstico, enquanto valores de > 300 μg por 24 h o confirmam. Se forem obtidos valores intermediários, indica-se um teste de supressão com dexametasona
- Diminuído na insuficiência suprarrenal.

❑ **Limitações**

- O cortisol urinário pode ser detectado por testes com base em anticorpos (imunoen-saios) ou estruturalmente (HPLC-EM), e os imunoensaios podem ser menos específicos, visto que os anticorpos podem exibir reação cruzada com esteroides semelhantes
- A ocorrência de um aumento constitui o teste de triagem de maior utilidade (mais bem expresso por grama de creatina, que deve variar em < 10% por dia; se a variação for de > 10%, duas ou mais amostras de urina de 24 h devem ser coletadas). Os valores devem ser determinados em três amostras consecutivas de 24 h para assegurar uma coleta apropriada e considerar a variabilidade diária, mesmo na síndrome de Cushing
- Valores elevados podem ocorrer na depressão, no alcoolismo crônico, em transtornos alimentares e na síndrome do ovário policístico, porém não ultrapassam 300 μg/24 h
- Vários fármacos (p. ex., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona) podem cau-sar elevações falsas nos níveis de cortisol livre
- As doenças agudas e crônicas podem aumentar os níveis de cortisol livre
- A doença renal devido à excreção diminuída pode reduzir falsamente os níveis de cortisol livre.

CORTISOL, SALIVA

❑ **Definição**

- O cortisol livre no soro difunde-se livremente na saliva. Por conseguinte, as determinações do cortisol salivar (hidrocortisona) refletem de modo mais acurado o cortisol livre no soro. A concentração de cortisol salivar é independente do fluxo de saliva
- Valores de referência: exibe variação diurna, com concentrações de cerca de 5,6 ng/mℓ de 8:00-9:00 e de cerca de 1 ng/mℓ às 23:00.

❑ **Uso**

- Triagem para síndrome de Cushing
- Diagnóstico de síndrome de Cushing em pacientes que apresentam sinais ou sintomas sugestivos da doença
- Avaliação seriada da secreção de cortisol em pacientes ambulatoriais. As determinações são úteis em pacientes com síndrome de Cushing cíclica.

❑ **Interpretação**

- Os níveis no final da tarde estão aumentados na síndrome de Cushing
- Os níveis pela manhã estão diminuídos na insuficiência suprarrenal.

❑ **Limitações**

- Diversos fatores influenciam a medição e acurácia analítica dos níveis de cortisol na saliva, incluindo processos de coleta, dispositivos, manuseio, processamento e armazenamento da amostra e escolha do método analítico
- As alterações na globulina de ligação do cortisol e na albumina afetam os níveis totais de cortisol, mas não os níveis livres no soro e na saliva.

CORTISOL, SORO

❑ **Definição**

- O cortisol (hidrocortisona) é o principal glicocorticoide produzido e secretado pelo córtex da suprarrenal. Afeta o metabolismo das proteínas, gorduras e carboidratos; a manutenção da integridade do músculo e do miocárdio; e a supressão das atividades inflamatórias e alérgicas

- Valores de referência:
  - Cortisol pela manhã: 8,7 a 22,4 µg/dℓ
  - Cortisol à tarde: < 10 µg/dℓ

Uso

- Discriminação entre insuficiência suprarrenal primária e secundária
- Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing.

Interpretação

- A causa mais comum de aumento dos níveis plasmáticos de cortisol em mulheres consiste em concentrações circulantes elevadas de estrogênio (p. ex., terapia com estrogênio, gravidez), resultando em concentração elevada da globulina de ligação do cortisol
- Pacientes com doença grave e sepse apresentam níveis reduzidos de globulina de ligação do cortisol e de albumina, resultando em níveis diminuídos de cortisol.

Limitações

- O cortisol ligado circula em um estado disponível, porém temporariamente inativo. A atividade fisiológica do cortisol depende dos níveis da pequena fração de cortisol livre circulante
- O estresse agudo (incluindo hospitalização e cirurgia), o alcoolismo, a depressão e mui-tos fármacos (p. ex., cortisona exógena, anticonvulsivantes) podem anular a variação diurna normal, afetar a resposta aos testes de supressão/estimulação e causar níveis basais elevados
- Pacientes em uso de prednisona podem exibir elevações falsas dos níveis de cortisol, visto que a prednisona é convertida em prednisolona após a ingestão, e esta última tem uma reatividade cruzada de 41%
- Os níveis de cortisol podem aumentar durante a gravidez e com estrogênios exógenos
- Alguns pacientes com transtornos depressivos apresentam um eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal hiperativo, semelhante à síndrome de Cushing.

CREATININA

Definição

- A creatinina é sintetizada no fígado, captada pelo músculo para armazenamento de energia na forma de fosfato de creatina e degradada em creatinina; em seguida, entra na circulação e é excretada pelos rins
- Valores de referência:
  - Homem: 0,2 a 0,7 mg/dℓ
  - Mulher: 0,3 a 0,9 mg/dℓ

Uso

- Os níveis séricos de creatina podem estar significativamente aumentados na esclerose lateral amiotrófica, dermatomiosite, miastenia gravis, inanição, distrofias musculares e traumatismo. A síntese de creatina é estimulada pela metiltestosterona e também pode estar aumentada no hipertireoidismo, na acidose diabética e no puerpério
- Esse teste raramente é usado na clínica.

Interpretação

Valores elevados

- Ingestão dietética alta (carne)
- Destruição muscular

- Hipertireoidismo (esse diagnóstico é quase excluído por níveis séricos normais de creatina)
- AR ativa
- Terapia com testosterona

Valores diminuídos

- Não são clinicamente significativos
- Fármacos (p. ex., SMX/TMP, cimetidina, cefoxitina)

❑ Limitações

- Diminuição artificial na CAD.

CREATININA, DEPURAÇÃO (CLEARANCE) DA (CrCl)

❑ Definição

- Esse teste compara a creatinina em uma amostra de urina de 24 h com o nível de cre-atinina no sangue para estabelecer a quantidade de sangue filtrada pelos rins a cada minuto. É calculada pela seguinte fórmula:

$$\frac{U_{Cr} \times \text{volume de 24 h}}{P_{Cr} \times 24 \times 60 \text{ min}}$$

onde U_{Cr} é a creatinina urinária, e a P_{Cr}, a creatinina plasmática

- Valores de referência:
  - Homem: 90 a 139 ml/min
  - Mulher: 80 a 125 ml/min

❑ Uso

- Avaliar a função glomerular
- Monitorar a eficiência do tratamento na doença renal.

❑ Interpretação

- Acromegalia
- Necrose tubular aguda
- Dietas carnívoras
- ICC
- Desidratação
- Diabetes melito
- Exercício
- Exposição a agentes nefrotóxicos e substâncias químicas
- Gigantismo
- GN
- Hipotireoidismo
- Infecções
- Neoplasias (renais bilaterais)
- Nefrosclerose
- Doença renal policística
- Pielonefrite
- Aterosclerose e obstrução da artéria renal
- Doença renal

- Trombose da veia renal
- Choque e hipovolemia
- TB

Valores diminuídos

- GN aguda ou crônica
- Anemia
- Pielonefrite bilateral crônica
- Hipertireoidismo
- Leucemia
- Doenças de debilitação muscular
- Paralisia
- Doença renal policística
- Choque
- Obstrução do trato urinário (p. ex., devido a cálculos)
- Dietas vegetarianas

❑ Limitações

- A CrCl aproxima-se da TFG, porém a superestima, visto que a creatinina é secretada pelo túbulo proximal e filtrada pelo glomérulo
- Deve-se considerar a determinação da CrCl em circunstâncias nas quais há suspeita de que a equação baseada na creatinina sérica não seja acurada, ou para pacientes com TFG estimada de > 60 ml/min/1,73 m^2, quando é necessária uma medida mais acurada da depuração para a tomada de decisão clínica. Essa circunstância pode ser observada em indivíduos submetidos a avaliação para doação de rim, tratamento com fármacos de toxicidade significativa que são excretados pelos rins (p. ex., metotrexato em altas doses) ou consideração para participação em protocolos de pesquisa
- Indicações para determinação da depuração, visto que as estimativas baseadas na crea-tinina sérica podem não ser acuradas devido a extremos de idade e tamanho corporal, desnutrição grave ou obesidade, doença do músculo esquelético, paraplegia ou tetraplegia, dieta vegetariana, rápida alteração da função renal ou gravidez
- Os fármacos que podem aumentar a CrCl urinária incluem enalapril, anovulatórios orais, prednisona e ramipril
- Os fármacos que podem diminuir a CrCl urinária incluem ácido acetilsalicílico, anfote-ricina B, carbenoxolona, clortalidona, cimetidina, cisplatina, ciclosporina, guancidina, ibuprofeno, indometacina, mitomicina, oxifenbutazona, paramomicina, probenicida (coadministrada com digoxina) e tiazídicos
- As cetonas em excesso na urina podem produzir valores falsamente diminuídos
- A não adesão à técnica correta de coleta da amostra de 24 h pode invalidar os resultados do teste
- A não refrigeração da amostra durante o período de coleta da urina possibilita a decomposição da creatinina, resultando em valores falsamente diminuídos
- O consumo de grandes quantidades de carne, o exercício excessivo e o estresse devem ser evitados por 24 h antes da realização do teste.

Leitura sugerida

National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm. Accessed November 18, 2010.

CREATININA COM TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA (TFGe)

❑ Definição

- A creatinina é formada pela hidrólise da creatina e fosfocreatina no músculo e pela ingestão de carne. É livremente filtrada no glomérulo e secretada do túbulo proximal; uma certa quantidade é reabsorvida. A TFG é igual ao total das taxas de filtração dos néfrons funcionais no rim
- Valores de referência:
  - Creatinina
    - 0 a 1 mês: 0,00 a 1,00 mg/dℓ
    - 1 mês a 1 ano: 0,10 a 0,80 mg/dℓ
    - 1 a 16 anos: 0,20 a 1,00 mg/dℓ
    - > 16 anos, mulher: 0,50 a 1,20 mg/dℓ
    - > 16 anos, homem: 0,60 a 1,30 mg/dℓ
  - TFGe
    - > 16 anos: > 60 ml/min/1,73 m^2
    - Três equações são atualmente empregadas para o cálculo da TFG:
      - *IDMS-Traceable MDRD Study Equation para o cálculo da TFG:*
        - TFG (ml/min/1,73 m^2) = 175 × $(SCr)^{-1,154}$ × $(Idade)^{-0,203}$ × (no caso de mulher 0,742) × (no caso de afrodescendente 1,212) (unidades convencionais); onde SCr é a creatinina sérica.
        - (A equação não foi validada em crianças e só é efetuada para pacientes com > 16 anos de idade. A equação é normalizada para uma área de superfície corporal média de adulto de 1,73 m^2; não há necessidade de ajuste para o peso e a altura.)
      - Fórmula de Cockcroft-Gault
        - CrCl = {((140 – idade) × peso)/(72 SCr)} × 0,85 no caso de mulher
        - Onde CrCl é expressa em mililitros por minuto, idade em anos, peso em quilogramas e creatinina sérica (SCr) em miligramas por decilitro.
      - A equação da creatinina da colaboração de epidemiologia da doença renal crônica (CKD-EPI) baseia-se nas mesmas quatro variáveis do que a equação do estudo para modificação da dieta na doença renal (MDDR), porém utiliza um estriado com duas inclinações para apresentar a relação entre a TFG estimada e a creatinina sérica, e uma relação diferente para idade, sexo e raça. Foi relatado que a equação tem melhor desempenho e menos viés do que a equação do estudo de MDDR, especialmente em pacientes com valores mais altos de TFG. Isso resulta em redução da classificação incorreta da DRC.
        - TFG = 141 × mín.(SCr/κ,1)α × máx.(SCr/κ,1) – 1,209 × 0,993 Idade × 1,018 [no caso de mulher] × 1,159 [no caso de indivíduo negro]
        - Quando SCr é a creatinina sérica (mg/dℓ), κ é de 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α é –0,329 para mulheres e –0,411 para homens, mín. indica o valor mínimo de SCr/κ ou 1, e máx. indica o valor máximo de SCr/κ ou 1.

❑ Uso

- Para estabelecer o diagnóstico de insuficiência renal; indicador mais específico e sensível de doença renal do que a ureia sanguínea. O uso das determinações simultâneas da ureia e da creatinina fornece mais informações
- Ajustar a dose de medicamentos excretados pelos rins
- Monitoramento de receptores de transplante renal
- Os níveis séricos de creatinina constituem um indicador de redução da massa muscular esquelética

- TFGe: a determinação da creatinina sérica é utilizada para calcular a TFG em indivíduos com doença renal crônica (DRC) e naqueles com fatores de risco para DRC (DM, hipertensão arterial, doença cardiovascular e história familiar de doença renal).

❑ Interpretação

Valores elevados

- Dieta: ingestão de creatinina (carne assada)
- Doença muscular: gigantismo, acromegalia
- Azotemia pré-e pós-renal
- Comprometimento da função renal; é necessária uma perda de 50% da função renal para aumentar o nível sérico de creatinina de 1,0 a 2,0 mg/dℓ. Por conseguinte, o teste não é sensível para lesão renal leve a moderada
- Ocorre elevação do nível sérico de creatinina em 10 a 20% dos pacientes em uso de aminoglicosídios e em ≤ 20% dos pacientes tratados com penicilinas (especialmente meticilina).

Valores diminuídos

- Gravidez: o valor normal é de 0,4 a 0,6 mg/d l. A obtenção de um valor de > 0,8 mg/dℓ é anormal e deve alertar o médico quanto à necessidade de avaliação diagnóstica adicional
- A secreção de creatinina é inibida por determinados fármacos (p. ex., cimetidina, trime-toprima)
- Indicador de redução da massa muscular esquelética.

❑ Limitações

- Diminuição artificial por:
  - Elevação acentuada da bilirrubina sérica
  - Reação enzimática (glicose > 100 mg/dℓ)
- Elevação artificial devido a:
  - Redução de picrato alcalino (p. ex., glicose, ascorbato, ácido úrico). A cetoacidose pode aumentar substancialmente os resultados da creatinina sérica com a reação de picrato alcalino
  - Formação de complexos coloridos (p. ex., acetoacetato, piruvato, outros cetoácidos, certas cefalosporinas)
  - Reação enzimática: a 5-fluorocitosina pode aumentar o nível sérico de creatinina0,6 mg/dℓ
  - Outra interferência metodológica (p. ex., ácido ascórbico, fenolsulfonftaleína, L-dopa)
  - Alguns medicamentos inibem a secreção tubular de creatinina, diminuindo, assim, a depuração da creatinina e aumentando os níveis séricos de creatinina, sem alteração da TFG. Esses medicamentos incluem:
    - Cefalosporinas e antibióticos aminoglicosídios
    - Flucitosina
    - Cisplatina
    - Cimetidina
    - Trimetoprima
  - A equação de Cockcroft-Gault estima a depuração da creatinina e não é ajustada para a área de superfície corporal. As equações de CKD-EPI e do estudo MDDR estimam a TFG ajustada para área de superfície corporal. Por conseguinte, as estimativas da TFG obtidas das equações de CKD-EPI e do estudo MDDR podem ser aplicadas para determinar o nível de função renal, independentemente do tamanho do paciente. Por outro lado, as estimativas baseadas na equação de Cockcroft-Gault podem ser usadas para recomendações posológicas, enquanto as estimativas da TFG baseadas no estudo de MDDR não devem ser "ajustadas" para a área de superfície corporal
  - A equação de Cockcroft-Gault parece ser menos acurada que a do estudo de MDDR, especificamente

em indivíduos idosos e obesos

- Foram desenvolvidas modificações das equações de CKD-EPI e do estudo MDDR para japoneses e chineses. Ainda não foram validadas para indivíduos japoneses ou chineses que residem em outros países, incluindo os EUA. Ainda não foram conduzidos estudos em outros grupos étnicos.

CREATININA, URINA

Definição

- A creatina é sintetizada a partir de aminoácidos no rim, fígado e pâncreas. Em seguida, a creatina é transportada no sangue para outros órgãos, onde ocorre síntese de creatinina. Na ausência de doença renal, a creatinina urinária é excretada em quantidades bastante constantes e representa a filtração glomerular e a excreção tubular ativa dos rins. Como a creatinina é excretada pelo corpo em uma taxa constante, existem valores esperados para a creatinina na urina humana normal. O teste para validade da amostra consiste na avaliação da amostra para determinar se é compatível com a urina humana normal (valores de creatina > 20 mg/dℓ). A creatinina é produzida continuamente, e não é afetada pela dieta ou pela atividade física normal
- Valores de referência: ver Tabela 16.26.

Tabela 16.26 Valores normais da creatinina na urina.

De acordo com o sexo	Valor
Urina de 24 h	mg/dia
Homem	800 a 2.000
Mulher	600 a 1.800
Urina aleatória	mg/dℓ
Homem	
< 40 anos	24 a 392
> 40 anos	22 a 328
Mulher	
< 40 anos	16 a 327
> 40 anos	15 a 278

Uso

- A creatinina urinária, juntamente com a creatinina sérica, é usada para calcular a depu-ração da creatinina, uma medida da função renal.

Interpretação

Valores elevados

- Exercício
- Acromegalia
- Gigantismo
- DM
- Infecções
- Hipotireoidismo
- Dieta com carnes

Valores diminuídos

- Hipertireoidismo
- Anemia
- Distrofia muscular
- Diminuição da massa muscular
- Doença renal avançada
- Leucemia
- Dietas vegetarianas

❑ Limitações

- A creatinina urinária não é solicitada isoladamente. A depuração da creatinina, que exige a determinação da creatinina sérica, oferece dados úteis sobre a função renal. O nível sérico de creatinina por si só não constitui um índice adequado da taxa de filtração glomerular
- Os níveis de creatinina na urina de 24 h são usados como verificação aproximada da coleta completa de urina de 24 h.

CREATINOQUINASE, ISOENZIMAS (CK-BB, CK-MM, CK-MB)

❑ Definição

- A creatinoquinase é uma enzima que consiste em três isoenzimas principais: a CK-BB (cérebro), a CK-MB (coração) (ver p. 827) e a CK-MM (músculo esquelético). A CK-BB raramente está presente. Foi descrita como marcador de adenocarcinoma de prósta-ta, mama, ovário, cólon e trato GI e de carcinoma de pulmão anaplásico de pequenas células. Foi relatada a presença de CK-BB no choque grave e/ou hipotermia, infarto intestinal, lesão cerebral, acidente vascular encefálico, como marcador genético em algumas famílias com hipertermia maligna e com MB na miopatia alcoólica. A CK-MM é encontrada no soro normal.

❑ Uso

- Detecção de macroformas da creatinoquinase (CK)
  - ▼ Diagnóstico de doença musculoesquelética, juntamente com aldolase
  - ▼ As isoenzimas da CK não são amplamente usadas na prática clínica hoje em dia, devido ao uso dos ensaios de troponina e CK-MB; todavia, podem ser úteis no diagnóstico diferencial, quando o nível de CK também está elevado
- *A isozima CK-BB raramente é encontrada em clínica.*

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipertermia maligna, uremia, infarto ou anoxia cerebral, síndrome de Reye, necrose do intestino, várias neoplasias metastáticas (especialmente de próstata), atresia biliar.

CREATINOQUINASE, ISOENZIMA MB (CK-MB)

❑ Definição

- A CK-MB é a fração miocárdica associada aoinfarto do miocárdio, que também ocorre em outros estados. A MB pode ser usada na estimativa do tamanho do infarto. A CK-MB ou fração CK-MB é uma enzima com peso molecular de 84 kDa, que representa 40% da CK presente no tecido miocárdico. Como no caso da CK total, a CK-MB tipicamente começa a aumentar dentro de 4 a 6 h após o início do infarto, porém

não está elevada em todos os pacientes até cerca de 12 h. As elevações retornam ao valor basal dentro de 36 a 48 h, em contraste com as elevações da troponina sérica, que podem persistir por um período de até 10 a 14 dias. Isso significa que a CK-MB, diferentemente das troponinas, não pode ser usada para o diagnóstico tardio de IAM, mas pode ser utilizada para sugerir a extensão do infarto se houver nova elevação dos níveis após o declínio. Em geral, a CK-MB compreende uma fração menor da CK total no músculo esquelético do que no coração. Em consequência, foram propostos critérios percentuais (4%) para diferenciar a lesão do músculo esquelético da lesão cardíaca. Entretanto, esses critérios não são recomendados. Melhoram a especificidade, porém à custa da sensibilidade em pacientes que apresentam lesão tanto esquelética quanto cardíaca

- Valores de referência:

Analito	Intervalo de referência	
	Homem	Mulher
CK-MB	< 4,4 ng/mℓ	< 4,4 ng/mℓ
Índice CK-MB	0,0 a 4,0	0,0 a 4,0

❑ Uso

- A CK-MB é um marcador precoce amplamente utilizado para lesão miocárdica.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Necrose ou inflamação do músculo cardíaco (índice de CK aproximadamente 2,5%; em todas as outras causas, o índice de CK é habitualmente < 2,5%):
  - IAM
  - Contusão cardíaca
  - Após cirurgia torácica/cardíaca a céu aberto, os níveis retornam a seus valores basais em 24 a 48 h. É difícil estabelecer o diagnóstico de IAM nas primeiras 24 h do pósoperatório
  - A reanimação para parada cardíaca pode aumentar a CK e a CK-MB em aproximadamente 50% dos pacientes, com pico dentro de 24 h, devido à desfibrilação (> 400 J) e compressão torácica; entretanto, a razão CK-MB/CK total pode não estar aumentada, mesmo com IAM
  - Angioplastia coronária transluminal percutânea
  - Miocardite
  - Taquicardia supraventricular prolongada
  - Miocardiopatias (p. ex., hipotireoidismo, álcool)
  - Doenças do colágeno acometendo o miocárdio
  - Angiografia coronária (transitória)
- Necrose, inflamação ou atrofia aguda do músculo estriado:
  - Miopatia por exercício; aumentos discretos a significativos em 14 a 100% dos indivíduos após exercício extremo (p. ex., maratonas); elevações menores em atletas bem condicionados
  - Traumatismo do músculo esquelético com rabdomiólise, mioglobinúria
  - Doença do músculo esquelético (p. ex., miosite, distrofias musculares, polimiosite, doenças vasculares do colágeno [especialmente LES]
  - Paralisia periódica hipopotassêmica familiar
  - Queimaduras elétricas e térmicas e traumatismo (aproximadamente 50% dos pacientes; entretanto, não sustentado por LDH-1 >LDH-2)

- Substâncias (p. ex., álcool, cocaína, halotano [hipertermia maligna], ipeca)

- Distúrbios endócrinos (p. ex., hipoparatireoidismo, acromegalia, CAD; hipotireoidismo – CK total 4 a 8 vezes o LSN em 60 a 80% dos casos; normalização dentro de 6 semanas de terapia de reposição)
- Algumas infecções:
  - Virais (p. ex., HIV, EBV, influenza, picornavírus, vírus Coxsackie, vírus ECHO, ade-no vírus)
  - Bacterianas (p. ex., *Staphylococcus, Streptococcus, Clostridum, Borrelia*)
  - Febre maculosa das Montanhas Rochosas
  - Fúngicas
  - Parasitárias (p. ex., triquinose, toxoplasmose, esquistossomose, cisticercose)
- Outras:
  - Hipertermia maligna; hipotermia
  - Síndrome de Reye
  - Período periparto no primeiro dia, começando dentro de 30 min
  - Colecistite aguda
  - Hipertireoidismo e insuficiência renal crônica, podendo causar elevação persistente, embora a proporção da CK-MB permaneça baixa
  - Exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva
  - Fármacos (p. ex., ácido acetilsalicílico, tranquilizantes)
  - Intoxicação por monóxido de carbono
- Algumas neoplasias:
  - Por exemplo, de próstata, mama
  - 90% dos pacientes após crioterapia para carcinoma de próstata, com pico dentro de 16 h de cerca de 5 vezes o LSN; aumento semelhante na CK total
- Distribuição das isoenzimas da CK por porcentagem de atividade nos tecidos
- Uma CK-MB > 15 a 20% deve levantar a possibilidade de macro CK-MB atípica.

	CK-MB
Músculo esquelético	1
Miocárdio	22
Cérebro	0

Valores não elevados

- Angina de peito, prova de esforço para DAC ou pericardite. A ocorrência de elevação indica necrose do músculo cardíaco, mesmo se não for identificado nenhum infarto distinto
- Após cateterismo cardíaco diagnóstico ou marca-passo cardíaco, a não ser que o mio-cárdio tenha sido lesionado durante o procedimento
- Injeções IM (a CK total pode estar ligeiramente elevada)
- Crises convulsivas (a CK total pode estar acentuadamente elevada)
- Infarto ou lesão cerebral (a CK total pode estar elevada).

❑ Limitações

- A presença de CK-MB não é inequivocadamente específica do miocárdio, visto que é en-contrada em pacientes com distrofias musculares, polimiosite, hipotermia, hipertermia, uremia, CAD e choque séptico. A insuficiência renal, a lesão tecidual após cirurgia e a contusão cardíaca também podem causar elevação da CK-MB. A troponina cardíaca constitui o marcador preferido para o diagnóstico de infarto do

miocárdio. A CK-MB por ensaio de massa representa uma alternativa aceitável quando a troponina cardíaca não está disponível.

Leitura sugerida

Apple FS, Preese LM. Creatine kinase-MB: Detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. *J Clin Immunoassay*. 1994; 17:24–29.

Gibler WB, Lewis LM, Erb RE *et al*. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs: Serial CK-MB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1990; 19(12):1359–1366.

CREATINOQUINASE, MACROISOENZIMA

❑ Definição

- Essa isoenzima é um complexo de alto peso molecular de uma isoenzima da CK e imu-noglobulina, mais frequentemente CK-BB e IgG monoclonal e uma cadeia leve kappa
- A macro CK tipo 2 é um complexo de CK mitocondrial oligomérico, que migra para o catodo ou próximo à CK-MM. É encontrada principalmente em adultos que estão gravemente enfermos, com neoplasias malignas ou doença hepática, ou em crianças que apresentam doença miocárdica. Ocorre transitoriamente em cerca de 1% dos pacientes hospitalizados e indica um prognóstico reservado, exceto em crianças.

❑ Uso

- Deve-se suspeitar da presença de macroenzimas quando os níveis enzimáticos estão persistentemente elevados, com níveis relativamente constantes, na ausência de qualquer explicação clínica óbvia ou outra anormalidade laboratorial.

❑ Interpretação

- A relevância clínica da macro CK tipo 1 não está claramente estabelecida. Não está asso-ciada a qualquer tipo específico de doença e tem sido observada em pacientes com várias doenças, bem como em indivíduos aparentemente saudáveis. Existem várias associações de doenças relatadas, incluindo hipotireoidismo, neoplasias, doença autoimune, miosite e doença cardiovascular. Estas últimas duas exibem a mais forte associação relatada e podem sustentar o diagnóstico de processo autoimune, porém isso pode ser em parte explicado por uma maior frequência de pedidos para determinação dos níveis de CK nesses grupos de pacientes. Foi estabelecido o diagnóstico de miosite, incluindo miosite autoimune, polimiosite, dermatomiosite associada a neoplasia maligna e miosite induzida por fármacos, em > 50% dos pacientes com macro CK tipo
- A macroisoenzima atípica é encontrada principalmente em adultos que estão gravemente enfermos com neoplasias malignas ou doença hepática, ou em crianças que apresentam doença miocárdica. Ocorre transitoriamente em cerca de 1% dos pacientes hospitaliza-dos e indica um prognóstico reservado, exceto em crianças.

❑ Limitações

- *A macroisoenzima típica pode produzir resultados falsamente altos ou baixos da CK-MB (dependendo do tipo de ensaio), levando a um diagnóstico incorreto de infarto do miocárdio (IM) ou reconhecimento tardio de infarto do miocárdio atual.* A macroisoenzima atípica é detectada em < 2% de todos os exames de eletroforese para isoenzimas da CK.

CREATINOQUINASE, TOTAL

❑ Definição

- A CK é uma enzima que catalisa a interconversão do ATP e do fosfato de creatina, controlando o fluxo de energia dentro das células, principalmente no músculo. Sua atividade é maior no músculo estriado, tecido cardíaco e cérebro. A determinação da atividade da CK constitui uma ferramenta comprovada na investigação de doença do músculo esquelético (distrofia muscular) e também mostra-se útil no diagnóstico de infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico
- Valores de referência:
  - Homens: 49 a 348 UI/ℓ
  - Mulheres: 38 a 206 UI/ℓ

❑ Uso

- Marcador de lesão ou doenças do músculo cardíaco com boa especificidade
- Medida de escolha para distúrbios do músculo estriado.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Necrose ou inflamação do músculo cardíaco: distúrbios listados na CK-MB (índice de
- CK habitualmente de > 4%)
- Necrose, inflamação ou atrofia aguda do músculo estriado
  - Distúrbios listados em CK-MB (índice de CK habitualmente de < 4%)
  - Distrofia muscular
  - Distrofia miotônica
  - Esclerose lateral amiotrófica (> 40% dos casos)
  - Polimiosite (70% dos casos; média de 20 × LSN)
  - Queimaduras térmicas e elétricas (valores habitualmente mais altos do que no IAM)
  - Rabdomiólise (especialmente com traumatismo e esforço intenso); o aumento pronunciado pode ser de 1.000 vezes o LSN
  - Exercício intenso ou prolongado, como em corrida de maratona (começa dentro de 3 h após o início do exercício; alcança um pico depois de 8 a 16 h; habitualmente normal em 48 h); aumentos menores em atletas bem condicionados
  - Estado epiléptico
  - Parto e, com frequência, últimas semanas de gestação
  - Hipertermia maligna
  - Hipotermia
  - Paralisia periódica hipopotassêmica familiar
  - Doença de McArdle
- Drogas e substâncias químicas
  - Cocaína
  - Álcool
  - Emetina (ipeca) – (p. ex., bulimia)
  - Toxicidade química; compostos com anel de benzeno (p. ex., xileno) despolarizam a membrana de superfície e provocam extravasamento de enzimas de baixo peso molecular, produzindo níveis muito elevados de CK total (100% da fração muscular [MM] com aumento de LD) (3 a 5 × o normal)
- Metade dos pacientes com infarto cerebral extenso. Os níveis máximos são alcançados em 3 dias; o aumento pode não ser observado antes de 2 dias; em geral, os níveis são mais baixos do que no IAM e permanecem elevados por um maior período de tempo; ocorre normalização dos níveis dentro de 14 dias; a alta taxa de mortalidade está associada a níveis de > 300 UI. Os níveis séricos elevados de CK no infarto cerebral podem obscurecer o diagnóstico de IAM concomitante

- Alguns indivíduos com grande massa muscular (≤ 2 vezes o normal) (p. ex., jogadores de futebol)
- Ligeira elevação (ocasionalmente) nas seguintes condições
  - Aumento variável após injeção IM para 2 a 6 vezes o nível normal; normaliza-se em 48 h após a interrupção das injeções; raramente afeta a CK-MB, LDH-1 (lactato desidrogenase-1), AST
  - Espasmos musculares ou convulsões em crianças
  - Afrodescendentes saudáveis em comparação com populações brancas/hispânicas
- Hemólise moderada.

Valores diminuídos

- Diminuição da massa muscular (p. ex., idoso, desnutrição, alcoolismo)
- AR (cerca de dois terços dos pacientes)
- Hipertireoidismo não tratado
- Doença de Cushing
- Doença do tecido conjuntivo não associada a uma redução da atividade física
- O nível durante a gestação (com 8 a 12 semanas) corresponde a aproximadamente 75% do nível sem gravidez
- Vários fármacos (p. ex., fenotiazina, prednisona, estrogênios, tamoxifeno, etanol), toxi-nas e inseticidas (p. ex., aldrina, dieldrina)
- Tumor metastático para o fígado
- Falência múltipla de órgãos
- Pacientes em unidade de terapia intensiva com infecção ou septicemia grave.

Valores normais

- Infarto pulmonar
- Infarto renal
- Doença hepática
- Obstrução biliar
- Alguns distúrbios musculares
  - Miopatia da tireotoxicose
  - Miopatia por esteroides
  - Atrofia muscular de origem neurológica (p. ex., poliomielite antiga, polineurite)
- AP
- Maioria das neoplasias malignas
- Esclerodermia
- Acrosclerose
- Lúpus eritematoso discoide

❑ Limitações

- Após infarto do miocárdio, a atividade da CK aumenta dentro de 4 a 8 h após o início agudo; a atividade alcança o seu pico em 12 a 36 h e retorna habitualmente para uma atividade normal em 3 a 4 dias. Embora a CK total tenha sido usada como ferramenta diagnóstica para a detecção de infarto do miocárdio, juntamente com a CK-MB, ela foi substituída predominantemente pela troponina I ou T, devido à falta de especificidade miocárdica
- O exercício e o traumatismo muscular (esportes de contato, acidentes de trânsito, in-jeções IM, cirurgia, convulsões, ferroadas de vespas ou abelhas e queimaduras) podem elevar os níveis séricos de CK
- Para diferenciar a mioglobinúria da hemoglobinúria, os níveis séricos de CK edesidro-genase láctica podem ser úteis. A CK está normal na hemólise não complicada, porém a desidrogenase láctica e a LDH-1

estão habitualmente elevadas.

CRIOAGLUTININAS

❑ Definição

- Autoanticorpos com especificidade contra determinantes eritrocitários, que reagem em baixa temperatura, mas não na temperatura corporal. (As reações contra determinantes i são menos comuns.) As aglutininas de reação a frio são as imunoglobulinas da classe IgM, muito raramente IgG. Os autoanticorpos IgM ligam-se, em baixa temperatura, ao complemento na membrana dos eritrócitos
- Título normal: < 1:32 (resultado negativo).

❑ Uso

- Anemia hemolítica, especialmente quando houver distúrbios linfoproliferativos
- Quando a sintomatologia clínica sugere doença por crioaglutinina.

❑ Interpretação

- Títulos de crioaglutininas superiores a 1:32 são diagnósticos da doença por crioaglutini-nas. O título em pacientes acometidos pode ser > 1.000.

❑ Limitações

- O sangue deve ser coletado e coagulado, e o soro separado a 37°C; além disso, a amostra precisa ser mantida a 37°C. Como alternativa, a amostra de sangue pode ser coletada em EDTA, em temperatura ambiente, porém precisa ser então aquecida durante pelo menos 15 min a 37°C
- O teste de antiglobulina direta (de Coombs) é positivo contra os componentes C3-d e C4-d do complemento
- Podem ser encontrados baixos níveis em indivíduos saudáveis e naqueles com doença vascular periférica ou neoplasia não linfoide
- Os autoanticorpos de reação a frio são principalmente IgM, em certas ocasiões IgG e, raramente, IgA. Podem ser policlonais, mas também monoclonais, habitualmente com cadeia leve kappa
- A refrigeração do sangue a qualquer momento afeta adversamente os resultados, assim como amostras muito hemolisadas ou lipêmicas.

CRIOFIBRINOGÊNIO

❑ Definição

- O criofibrinogênio é um complexo anormal de proteínas, que precipitam do plasma quando este é resfriado. Esses complexos insolúveis de proteína a frio podem ser compostos de fibrina, fibrinogênio, produtos de degradação da fibrina e outras proteínas plasmáticas. Se o soro e o plasma refrigerados formarem um precipitado, as proteínas precipitadas são designadas como crioglobulinas (ver adiante). Entretanto, se a precipitação ocorrer após a refrigeração do plasma, porém não for observada no soro, o precipitado do plasma é designado como criofibrinogênio. A criofibrinogenemia pode ser uma condição primária (essencial), ou pode surgir em associação a uma condição subjacente, como neoplasia maligna, infecção, inflamação, diabetes melito, gravidez, esclerodermia ou anovulatórios orais. Foram relatados alguns casos familiares. As biopsias de pele podem revelar vasculite leucocitoclástica. Ocorre morbidade associada à criofibrinogenemia em consequência da oclusão trombótica das artérias de pequeno a médio calibre pelos complexos de proteína insolúveis. Os indivíduos com criofibrinogenemia são, em sua maioria, assintomáticos
- Valores de referência:

- Negativo: Ausência de precipitado dentro de 72 h de refrigeração; a quantificação e imunotipagem geralmente não são realizadas no criofibrinogênio positivo.

❑ Uso

- Pacientes com úlceras cutâneas inexplicadas, isquemia ou necrose em áreas expostas ao frio
  - Avaliação de pacientes com vasculite, glomerulonefrite e doenças linfoproliferativas.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Vasculite
- Neoplasias hematológicas e sólidas
- Condições tromboembólicas
- Mieloma múltiplo
- Esclerodermia
- Condição benigna transitória associada a infecção
- Anovulatórios orais.

❑ Limitações

- Se a heparina for usada como anticoagulante nos tubos de coleta de sangue, pode for-mar um complexo com o fibrinogênio, a fibrina e a fibronectina, produzindo resultados falsamente positivos. A heparina administrada terapeuticamente também pode produzir resultados falso-positivos. Por conseguinte, o sangue coletado deve ser anticoagulado com EDTA, citrato ou oxalato e mantido a 37°C até a coleta do plasma
- Recomenda-se a obtenção de amostra em jejum. A coleta e o transporte apropriados da amostra são de importância crítica para o resultado do ensaio
- Pode produzir uma contagem incorreta dos leucócitos quando realizada em contador eletrônico.

Leitura sugerida

Nash JW, Ross P Jr, Neil Crowson A *et al*. The histopathologic spectrum of cryofibrinogenemia in four anatomic sites. Skin, lung, muscle, and kidney. *Am J Clin Pathol*. 2003; 119:114–122.

CRIOGLOBULINAS

❑ Definição

- As crioglobulinas são proteínas séricas anormais, que precipitam em temperaturas bai-xas e dissolvem-se quando a temperatura é elevada. Não podem ser identificadas pela eletroforese das proteínas séricas. As crioglobulinas são constituídas de anticorpos mo-noclonais IgM ou IgG, raramente IgA. A IgM tende a precipitar em temperaturas mais baixas do que a crioglobulina IgG
- Outros nomes: criocrito, crioproteína
- As crioglobulinas são classificadas da seguinte maneira:
  - Tipo I (imunoglobulina monoclonal, especialmente o tipo IgM κ)
    - Responde por 25% dos casos.
    - As crioglobulinas tipo I estão mais comumente associadas ao mieloma múltiplo e à macroglobulinemia de Waldenström; a outras doenças linfoproliferativas com componentes M; em certas ocasiões, podem ser idiopáticas.
    - Frequentemente presentes em grandes quantidades (> 5 mg/dℓ de soro); pode ocorrer gelificação do sangue quando coletado.
    - Manifestações graves (p. ex., síndrome de Raynaud, gangrena sem outras causas)

- Tipo II (imunoglobulina monoclonal misturada com pelo menos outro tipo de imunoglobulina policlonal; mais comumente IgM e IgG policlonal; sempre com FR)
    - Responde por 25% dos casos
    - O tipo II está mais frequentemente associado à infecção crônica pelos vírus da hepatite C (HCV); com menos frequência a infecções pelo vírus da hepatite B (HBV), EBV, infecções bacterianas e parasitárias, distúrbios autoimunes, síndrome de Sjögren, síndrome de crioglobulinemia mista essencial, nefrite por imunocomplexos (p. ex., GN membranoproliferativa, vasculite)
    - FR em altos títulos sem doença reumática definida
    - Diminuição dos níveis de C4
- Tipo III (imunoglobulina policlonal mista, mais comumente combinações de IgM-IgG, habitualmente com FR)
    - Responde por aproximadamente 50% dos casos

- Esse tipo está mais comumente associado a distúrbios linfoproliferativos, doenças do tecido conjuntivo (p. ex., LES), e infecções persistentes (p. ex., HCV)
- Valores de referência:
    - Habitualmente presentes em pequenas quantidades (< 1 mg/dℓ de soro) nos indivíduos normais
    - Quando positivas, realiza-se a imunotipagem do crioprecipitado.

❑ Uso

- Auxílio no diagnóstico de doenças neoplásicas, infecções agudas e crônicas e doenças do colágeno
- Detecção de crioglobulinemia em pacientes com sinais/sintomas indicando ou simulando doença de Raynaud, cianose, ulceração cutânea
- Monitoramento da evolução dos distúrbios do tecido conjuntivo.

❑ Interpretação

- As crioglobulinas com detecção de proteína monoclonal normalmente exigem uma in-vestigação clínica para determinar a existência de alguma doença subjacente.

❑ Limitações

- As crioglobulinas não devem ser confundidas com o criofibrinogênio (ver seção ante-rior), que precipita no plasma, e não no soro, em temperaturas frias
- Os resultados podem ser afetados se a amostra não for mantida em temperatura corpo-ral normal antes da centrifugação
- Uma refeição gordurosa recente pode aumentar a turvação do sangue.

Leitura sugerida

Coblyn JS, McCluskey RT. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 3-2003: a 36-year-old man with renal failure, hypertension and neurologic abnormalities. *N Engl J Med*. 2003; 348:333–342.

Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med*. 1999; 123:119–125.

CRISTAIS, LÍQUIDO SINOVIAL

❑ Definição

- O líquido sinovial, frequentemente designado como “líquido articular”, é um líquido viscoso encontrado nas cavidades articulares. As membranas sinoviais revestem as articulações, bolsas e bainhas tendíneas. A função do líquido sinovial consiste em lubrificar o espaço articular e transportar nutrientes até a cartilagem

articular

- A aspiração e a análise do líquido sinovial podem ser efetuadas para determinar a etio-logia da doença articular, especialmente quando acompanhada de acúmulo anormal de líquido na articulação (derrame). A doença articular pode ser induzida por cristais, degenerativa, inflamatória ou infecciosa. A análise morfológica das células e dos cristais, juntamente com a coloração de gram e a cultura, ajuda na diferenciação
- O líquido sinovial normal é um líquido viscoso, amarelo pálido e límpido, que não co-agula. Quando ocorre inflamação de uma membrana sinovial por qualquer motivo, a contagem de leucócitos do líquido sinovial aumenta
- De modo aproximado, o líquido sinovial pode ser classificado em quatro grupos
  - Ocorrem derrames não inflamatórios (grupo I) quando a contagem de leucócitos está normal ou minimamente aumentada, conforme observado na artrite traumática ou doença articular degenerativa. Somente em casos raros, as contagens de leucócitos alcançam > 2.000 células/mm^3
  - Derrames levemente inflamatórios não infecciosos (grupo II) com contagens de leucócitos raramente de > 5.000 células/mm^3 ocorrem no LES e na esclerodermia
  - Nos derrames inflamatórios agudos não infecciosos (grupo III), que são característicos da artrite reumatoide clássica, gota, pseudogota e febre reumática, a contagem de leucócitos varia de 5.000 a 25.000 células/mm^3, mas pode ultrapassar 50.000 ou até mesmo 100.000 células/mm^3
  - Nos derrames inflamatórios causados por infecção (grupo IV), a contagem de leucóci tos varia comumente de 25.000 a > 100.000 células/mm^3. À medida que contagem de leucócitos torna-se elevada, a porcentagem de leucócitos polimorfonucleares geralmente aumenta, ocorre degradação do hialuronato, e a glicose do líquido sinovial cai
- O exame do líquido sinovial à procura de cristais é facilitado pelo uso de microscó-pio com filtros polarizantes e uma placa de quarto de onda (também conhecida como "compensador vermelho"). A birrefringência é um termo empregado para descrever a propriedade óptica associada a certos cristais transparentes, nos quais a velocidade de propagação da luz ao longo dos eixos maior e menor do cristal difere, causando a rota-ção do plano da luz polarizada
- A detecção de cristais birrefringentes é facilitada pelo uso de dois filtros polarizantes pla-nos, um entre a fonte de luz e a amostra, outro entre a amostra e o observador. Quando os filtros polarizados são cruzados, o fundo aparece escuro, e o material birrefringente, incluindo uma variedade de cristais, aparece mais brilhante do que o fundo
- Foram encontrados vários tipos de cristais no líquido sinovial (Tabela 16.27). Os dois mais importantes são o urato monossódico (MSU), característico dos derrames da gota, e o pirofosfato de cálcio di-hidratado (CPPD), que é característico dos derrames da pseudogota (doença de depósito de cristais). Outros cristais, como a hidroxiapatita de cálcio, o oxalato de cálcio, o colesterol e ésteres de corticosteroides, também podem estar associados a derrames inflamatórios
- Os cristais que causam inflamação têm habitualmente 0,5 a aproximadamente 20µm de comprimento, são pouco solúveis em água e capazes de serem fagocitados. No auge da inflamação, os cristais são, em sua maioria, intracelulares
- Valores de referência: ausentes (nenhum cristal presente).

❑ Uso

- De acordo com o American College of Radiology, deve-se efetuar uma análise do líquido sinovial no paciente febril com exacerbação aguda de artrite estabelecida (p. ex., AR, osteoartrite) para excluir a possibilidade de artrite séptica superposta
- A aspiração repetida e análise do líquido sinovial podem ser usadas para monitorar a resposta da artrite séptica ao tratamento e também podem ser valiosas para o diagnóstico de alguns casos de gota, em que o aspirado inicial não apresenta cristais detectáveis.

- **Interpretação**
  - A identificação positiva de cristais fornece um diagnóstico definitivo de doença arti-cular.
- **Limitações**
  - Os anticoagulantes pulverizados, como o oxalato, são, eles próprios, cristalinos; seu uso pode causar confusão, ocultando a existência de cristais no líquido sinovial, definitiva para doença
  - Foi observada uma variabilidade substancial entre laboratórios hospitalares na sua ca-pacidade de identificar corretamente a existência ou ausência de cristais de MSU e CPPD no líquido sinovial. Estudos do desempenho de diferentes laboratórios hospitalares com as mesmas amostras de líquido sinovial sugerem que os cristais de MSU são mais facilmente detectados do que os cristais de CPPD
  - Cristais de MSU: a sensibilidade relatada varia de 63 a 78%, e a especificidade de 93 a 100% (razão de probabilidade positiva de 14 para o diagnóstico de gota)
  - Cristais de CPPD: a sensibilidade relatada varia de 12 a 83%, e a especificidade, de 78 a 96% (razão de probabilidade positiva de 2,9 para o diagnóstico de artrite associada a CPPD)
  - A estabilidade dos cristais em amostras de líquido sinovial é estudada em muitas tem-peraturas diferentes. Os cristais de CPPD dissolvem-se significativamente, enquanto os cristais de MSU permanecem detectáveis durante várias semanas, porém tornam-se me-nores e menos numerosos. À medida que aumenta o tempo de armazenamento, novos cristais artificiais desenvolvem-se na forma de arranjos em forma de estrela, estruturas semelhantes a placas e cruzes de Malta birrefringentes positivas. O líquido sinovial deve ser examinado dentro de 1 h após a sua coleta.

Tabela 16.27 Materiais birrefringentes no líquido sinovial.

Material	Formato habitual, tamanho	Birrefringência	Causas	Localização dentro ou fora dos leucócitos, macrófagos
Cristais				
Urato monossódico	Agulha, bastonete, bordas paralelas; 8 a 10 μm de comprimento	Fortemente; –	Gota	Dentro ou fora
Pirofosfato de cálcio di-hidratado	Romboides; podem ter formato de bastonete, losango, quadrado, agulha; < 10 μm de comprimento	Fracamente; +	Pseudogota	Apenas intracelular
Oxalato de cálcio	Bipiramidais	Forte; 0	Diálise renal a longo prazo	Dentro ou fora
Hidroxiapatita, outros fosfatos de cálcio básicos	Agregados apenas; pequenos, (< 1 μm), redondos, irregulares	Fraca; 0	Calcificação articular, em degeneração (p. ex., artrite aguda ou crônica)	
Colesterol	Planos, em placas, cantos com chanfradura; podem ter forma de agulha, retângulo, frequentemente > 100 μm	Variável		
Cartilagem, colágeno	Irregulares, semelhantes a bastonete	Forte; +		
Charcot-Leyden	Fusiformes; cristaloides de	Variável	Sinovite eosinofílica	

	proteína de membrana eosinofílica		
Esteroides			
Acetato de betametasona	Bastonetes; extremidades rombudas; 10 a 20 μm	Forte; –	Injeção na articulação
Acetato de cortisona	Bastonetes grandes	Forte; +	
Acetato de metilprednisona	Pequenos, pleomórficos; tendem a agregar-se	Forte; 0	
Tebutato de prednisona	Pequenos, pleomórficos, ramificados, irregulares	Forte; +	
Acetonida de triancinolona	Pequenos fragmentos pleomórficos; tendem a agregar-se	Forte; 0	
Hexacetonida de triancinolona	Bastonetes grandes, extremidades rombudas; 15 a 60 μm	Forte; 0	
Anticoagulantes			
EDTA (seco)	Pequenos, amorfos	Fraca	Injeção na articulação
Heparina lítio (não sódica)	Podem assemelhar-se à pseudogota	Fraca; +	
Outros materiais			
Restos	Pequenos, irregulares, não paralelos	Bordas variáveis	
Gordura (ésteres de colesterol)	Glóbulos	Forte; Cruz de Malta	
Grânulos de amido	Redondos; tamanho variável	Forte; Cruz de Malta	

+, birrefringência positiva; –, birrefringência negativa; 0, sem eixo.

Os cristais são mais bem visualizados em preparações a fresco examinadas com luz polarizante.

Os complexos de hidroxiapatita (diagnósticos de doença por apatita) e os complexos de fosfato de cálcio básico só podem ser identificados por EM; na maioria dos casos, há suspeita clínica, que nunca é confirmada.

EDTA, ácido etilenodiaminotetracético.

Fonte: Judkins SW, Cornbleet PJ. Synovial fluid crystal analysis. *Lab Med* 1997;28:774. Com permissão da American Society for Clinical Pathology and ASCP Press.

CROMOGRANINA A, PLASMA

❑ Definição

- A cromogranina, também conhecida como CGA e como proteína secretora paratireói-dea 1, é um membro da família da cromogranina/secretogranina (graninas) de proteínas secretoras neuroendócrinas. Trata-se de um precursor de vários peptídios funcionais, incluindo vasostatina, pancreastatina, catestatina e parastatina. Esses peptídios modu-lam negativamente a função neuroendócrina da célula de liberação (autócrina) ou das células adjacentes (parácrinas). A cromogranina A é clivada por uma pró-hormônio convertase endógena, produzindo vários fragmentos peptídicos. Os peptídios derivados da cromogranina A com função incerta incluem cromostatina, WE-14 e GE-25. O método de determinação é a EIA

- Valores de referência: 0 a 50 ng/mℓ.

❑ Uso

- Trata-se de um indicador de câncer de pâncreas e de próstata
- Exame complementar no diagnóstico de tumores neuroendócrinos funcionantes; predi-tor de resposta ao tratamento
- Exame complementar no diagnóstico de tumores neuroendócrinos não funcionantes (p. ex., carcinoma da tireoide, câncer de pulmão de pequenas células, adenoma da adeno-hipófise).

❑ Interpretação

Distúrbios com valores elevados

- Tumores neuroendócrinos funcionantes e hiperplasia
- Feocromocitoma, tumores dos glomos para-aórtico e carótico
- Tumores neurais (p. ex., neuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma, meduloblas-toma)
- Tumores carcinoides de várias localizações
- Tumores gastroenteropancreáticos (p. ex., gastinoma, insulinoma, VIPoma)
- Adenoma, carcinoma, hiperplasia das paratireoides
- Carcinoma medular e hiperplasia da tireoide
- Tumores com diferenciação neuroendócrina variável (p. ex., de mama, próstata) – baixa sensibilidade
- DM, insuficiência renal, hepática ou cardíaca; correlaciona-se com a gravidade da ICC.

Distúrbios sem valores elevados

- Tumores com possível linhagem neuroendócrina (p. ex., coriocarcinoma, timoma, mela-noma maligno, carcinoma de células renais)
- Após autoenxerto suprarrenal para caudado e esquizofrenia.

Distúrbios com valores diminuídos

- LCS na doença de Parkinson.

❑ Limitações

- A cromogranina A pode não distinguir a hiperplasia neuroendócrina de um tumor
- O EIA pode ter um limite de detecção mais baixo do que o RIA. Os resultados obtidos com diferentes métodos ou *kits* de ensaios não podem ser usados de modo intercambiável.

CHUMBO (Pb)

❑ Definição

- Elemento com quatro isótopos estáveis (204, 206, 207 e 208) encontrado naturalmente em minerais; em produtos fabricados pelo homem, como tinta, gasolina, fumaça de cigarro, solda em latas e cerâmica; e como contaminante no solo e na água
- Valores de referência: < 10μg/dℓ (< 0,48 mmol/ℓ).

❑ Uso

- O chumbo é maleável e flexível e fraco condutor de eletricidade; por conseguinte, é utilizado na construção, em balas, baterias de chumbo-ácido, peltre e protetores de radiação.

❑ Interpretação

- Consultar as diretrizes estaduais locais ou federais (CDC) atuais sobre o tratamento com concentrações sanguíneas específicas de chumbo. Observe que os limiares para tratamento variam para adultos, crianças e

gestantes

- Ver discussão da intoxicação pelo chumbo no Capítulo 15.

❑ Limitações

- Sangue total sem coágulos
- A amostra deve ser coletada usando um procedimento que minimize a contaminação ambiental
- O tubo contendo a amostra deve ser desprovido de chumbo
- Dispositivos de teste POC
  - Metodologia eletroquímica
  - Pré-tratamento da amostra em uma etapa
  - Limite de quantificação: 3 a 5 μg/dℓ
  - Resultados disponíveis em < 5 min
  - Os resultados podem concordar dentro de ± 20% da ICP/EM
- Instrumentação baseada no laboratório
  - Absorção atômica
    - Analito-alvo: chumbo atômico não ionizado
    - Limite de quantificação: 1 μg/dℓ
  - Tira anódica
    - Analito-alvo: chumbo oxidado
    - Limite de quantificação: 1 a 2 μg/dℓ
    - Requer pré-tratamento da amostra
- Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado
  - Analito-alvo: íons na razão massa/carga de isótopos naturais do PB
  - Limite de quantificação: < 1 μg/dℓ
  - Tecnologia de alto custo.

DESIDROEPIANDROSTERONA, SORO (DHEA, DHEA NÃO CONJUGADA)

❑ Definição

- A DHEA apresenta potência androgênica muito baixa, porém atua como principal precur-sor direto ou indireto da maioria dos esteroides sexuais. A DHEA é secretada pela glândula suprarrenal, e a sua produção é controlada, pelo menos parcialmente, pelo ACTH; a maior parte da DHEA é secretada na forma de 3-sulfoconjugado, DHEA-S. Ambos os hormônios estão ligados à albumina, porém a ligação do DHEA-S é muito mais forte. Em consequência, as concentrações circulantes de DHEA-S são muito altas (> 100 vezes) em comparação com as da DHEA. Na maioria das situações clínicas, os resultados da DHEA e do DHEA-S podem ser usados de modo intercambiável. Nas gônadas e em vários outros teci-dos, mais notavelmente a pele, as esteroides sulfatases podem converter o DHEA-S de volta em DHEA, que pode ser então metabolizada a androgênios mais potentes e a estrogênios. Durante a gravidez, a DHEA/DHEA-S e seus metabólitos 16-hidroxilados são secretados em grandes quantidades pela glândula suprarrenal do feto. Atuam como precursores na produção placentária do estriol, o estrogênio dominante da gravidez. Dentro de semanas após o parto, os níveis de DHEA/DHEA-S caem em 80% ou mais e permanecem baixos até o início da adrenarca, aos 7 ou 8 anos nas meninas e aos 8 ou 9 anos nos meninos
- Valores de referência (adultos): homem: 180 a 1.250 ng/dℓ mulher: 130 a 980 ng/dℓ.

❑ Uso

- Diagnóstico e diagnóstico diferencial do hiperandrogenismo (juntamente com determi-nações de outros esteroides sexuais)

- Auxiliar no diagnóstico da HSRC; as determinações da DHEA/DHEA-S desempenham um papel secundário em comparação com as determinações do cortisol/cortisona, 17α-hidroxiprogesterona e androstenediona
- Diagnóstico e diagnóstico diferencial da adrenarca prematura.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hiperandrogenismo
- Tumores suprarrenais produtores de androgênio
- HSRC devido à deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase.

Valores diminuídos

- Em homens e mulheres com a idade, hiperlipidemia, psicose, psoríase.

❑ Limitações

- Os níveis de DHEA aumentam até os 20 anos de idade, alcançando um valor máximo aproximadamente comparável com aquele observado ao nascimento. Em seguida, os níveis declinam nos próximos 40 a 60 anos para cerca de 20% dos níveis máximos
- A correlação dos níveis séricos de DHEA/DHEA-S com fatores de risco para doença ainda não está atualmente estabelecida por completo. Na atualidade, não se dispõe de diretrizes definidas para a terapia de reposição/suplementação com DHEA ou para o seu monitoramento bioquímico.

DESIDROEPIANDROSTERONA, SULFATO DE (DHEA-SULFATO), SORO

❑ Definição

- O DHEA-S é produzido pela zona androgênica no córtex suprarrenal. A DHEA é o principal esteroide C-19 humano, que apresenta potência androgênica muito baixa, mas que atua como principal precursor direto ou indireto da maioria dos esteroides sexuais. A maior parte da DHEA é secretada como 3-sulfoconjugado (DHEA-S). Ambos os hormônios ligam-se à albumina, porém a ligação do DHEA-S é mais forte. Nas gônadas e em vários outros tecidos, mais notavelmente a pele, as esteroides sulfatases podem converter o DHEA-S de volta em DHEA, que pode ser então metabolizada a androgênios mais potentes e a estrogênios. Durante a gravidez, o DHEA-S e seus metabólitos 16-hidroxilados são secretados em grandes quantidades pela glândula suprarrenal do feto. Atuam como precursores na produção placentária do estriol, o estrogênio dominante da gravidez
- Valores de referência: ver Tabela 16.28.

Tabela 16.28 Valores de referência do DHEA-S.

Sexo	Mediano (μg/dℓ)	(Central, 95%) (μg/dℓ)
Feminino	170	35 a 430
Masculino	280	80 a 560

❑ Uso

- Indicador da função do córtex suprarrenal, especialmente para o diagnóstico diferencial de virilização e investigação de hirsutismo e alopecia em mulheres. Também tem valor na avaliação da adrenarca e puberdade tardia
- Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing

- Substitui a excreção urinária de 17-KS, com a qual se correlaciona; não exibe variação diurna significativa, proporcionando, assim, um teste rápido para a secreção anormal de androgênio.

❑ Interpretação

Valores elevados

- HSRC: os valores acentuadamente elevados podem ser suprimidos pela dexametasona. Ocorrem valores mais altos na HSRC devido à deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase
- Carcinoma suprarrenal: os níveis acentuadamente aumentados não podem ser suprimidos pela dexametasona
- Síndrome de Cushing causada por hiperplasia suprarrenal bilateral: exibe valores mais altos do que na síndrome de Cushing causada por adenoma cortical benigno, na qual os níveis podem estar normais ou baixos
- Doença de Cushing (etiologia hipofisária): aumento moderado no hipogonadismo hipo-gonadrópico; o DHEA-S está habitualmente normal para a idade cronológica e elevado para a idade óssea, em contraste com a puberdade tardia idiopática, em que o DHEA-S está baixo em relação à idade cronológica e normal em relação à idade óssea
- Primeiros dias de vida, especialmente em lactentes doentes ou prematuros
- Síndrome do ovário policístico: o hiperandrogenismo suprarrenal constitui um aspecto bastante típico dessa síndrome.

Valores diminuídos

- Doença de Addison
- Hipoplasia suprarrenal.

❑ Limitações

- Níveis extremamente elevados (> 700 ou 800μg/dℓ) em mulheres sugerem um tumor suprarrenal secretor de hormônio. Em contrapartida, os níveis de $DHEA\text{-}SO_4$ estão tipicamente normais quando houver tumores ovarianos
- Na atualidade, não existem diretrizes estabelecidas para a terapia de reposição/suplementação com DHEA-S ou seu monitoramento bioquímico
- Muitos fármacos e hormônios podem resultar em alterações dos níveis de DHEA-S. Na maioria dos casos, as alterações induzidas por fármacos não são grandes o suficiente para causar confusão diagnóstica; entretanto, quando são interpretadas anormalidades discretas dos níveis de DHEA-S, é preciso levar em consideração as interações farmacológicas e hormonais. Exemplos de fármacos/hormônios capazes de reduzir os níveis de DHEA-S incluem insulina, anovulatórios orais, corticosteroides, agentes do SNC que induzem as enzimas hepáticas (p. ex., carbamazepina, clomipramina, imipramina, fenitoína), muitos fármacos antilipêmicos (p. ex., estatinas, colestiramina), fármacos dopa-minérgicos (p. ex., levodopa/dopamina, bromocriptina), óleo de peixe e vitamina E
- Os fármacos passíveis de aumentar os níveis de DHEA-S incluem metformina, troglita-zona, prolactina, danazol, bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltiazem, anlodipino) e nicotina.

DESIDROGENASE LÁCTICA

❑ Definição

- A LDH ocorre no citoplasma de todas as células; existem cinco isoenzimas. As concen-trações mais altas são encontradas no coração, no fígado, no músculo esquelético, nos rins e nos eritrócitos, com menores quantidades no pulmão, músculo liso e cérebro. A LDH catalisa a interconversão do lactato e piruvato
- Valores de referência: 110 a 240 UI/ℓ.

❑ **Uso**

- Para monitorar a atividade tumoral envolvendo anemias e câncer de pulmão
- Doença hepática e renal
- Após IAM (o uso da LDH para detecção de infarto do miocárdio foi substituído pelas troponinas cardíacas)
- Marcador de hemólise,*in vivo* (p. ex., anemias hemolíticas) ou *in vitro* (artificial).

❑ **Interpretação**

Valores elevados

- Doenças cardíacas
  - IAM. Elevações em 10 a 12 h, picos em 48 a 72 h (aproximadamente 3 vezes o normal). A elevação prolongada durante 10 a 14 dias era anteriormente usada para diagnóstico tardio de IAM; atualmente substituída pelas troponinas C. Uma leitura da LDH de > 2.000 UI sugere um prognóstico mais reservado. Pode ocorrer também uma razão LDH-1/LDH-2 > 1 (LDH *flippled*) no infarto renal agudo, na hemólise, em alguns distúrbios musculares, durante a gravidez e em algumas neoplasias
  - ICC: as isoenzimas da LDH estão normais, ou a LDH-5 pode estar elevada, devido à congestão hepática
  - A inserção de próteses valvares intracardíacas consistentemente provoca hemólise crônica, com elevação dos níveis totais de LDH, LDH-1 e LDH-2. Essa elevação também está frequentemente presente antes da cirurgia em pacientes com anormalidades hemodinâmicas graves de valvas cardíacas
  - Cirurgia vascular. A LDH apresenta uma elevação de ≤ 2 vezes o normal sem *bypass* cardiopulmonar e normaliza-se em 3 a 4 dias; com circulação extracorpórea, pode aumentar ≤ 4 a 6 vezes o normal; essa elevação é mais pronunciada quando o sangue transfundido é mais velho
  - Foram descritas elevações na miocardite aguda e FR
- Doenças hepáticas
  - Ocorrem elevações moderadas na cirrose, icterícia obstrutiva e hepatite viral aguda
  - Hepatite – o aumento mais pronunciado é observado com a LDH-5, que ocorre durante o estágio prodrômico e é maior por ocasião do aparecimento da icterícia; a LDH total também está elevada em 50% dos casos. O aumento da LDH é isomórfico na mononucleose infecciosa. Uma razão ALT-LDH ou AST-LDH de ≥ 1:5 dentro de 24 h após a admissão indica ocorrência de hepatite aguda com paracetamol ou lesão isquêmica
  - Necrose hepática aguda e subaguda. A LDH-5 também está elevada com outras causas de lesão hepática (p. ex., hepatite por clorpromazina, intoxicação por tetracloreto de carbono, exacerbação da cirrose ou obstrução biliar), mesmo quando a LDH total está normal
  - O carcinoma metastático para o fígado pode exibir elevações pronunciadas. Foi relatado que uma razão entre LDH-4 e LDH-5 de < 1,05 fala a favor do diagnóstico de carcinoma hepatocelular, em comparação com uma razão de > 1,05, que favorece metástases hepáticas em > 90% dos casos
  - Se houver suspeita de doença hepática, porém a LDH total estiver muito elevada, e o padrão isoenzimático for isomórfico, deve-se excluir a possibilidade de câncer
  - A doença hepática em si não provoca elevação acentuada da LDH total ou da LDH-5
  - Vários distúrbios metabólicos inatos que afetam o fígado (p. ex., hemocromatose, síndrome de Dubin-Johnson, degeneração hepatolenticular, doença de Gaucher, doença de McArdle)
- Doenças hematológicas
  - A AP e a deficiência de ácido fólico sem tratamento exibem algumas das maiores elevações, principalmente da LDH-1, que é >LDH-2 (*flipped*), especialmente quando houver Hb < 8 g/dℓ
  - Elevada em todas as anemias hemolíticas, o que pode ser provavelmente excluído se a LDH-1 e a LDH-2 não estiverem aumentadas em um paciente anêmico; normal na anemia aplásica e anemia

ferropriva, mesmo quando a anemia é muito grave

- Doenças pulmonares
  - Embolia e infarto pulmonares – padrão de elevação moderada da LDH com aumento da LDH-3 e AST normal dentro de 24 a 48 h após o início da dor torácica
  - Sarcoidose
- Tumores malignos
  - Elevada em aproximadamente 50% dos pacientes com vários sarcomas sólidos, especialmente nos estágios avançados
  - Em pacientes com câncer, um nível mais elevado de LDH geralmente indica um prognóstico mais reservado. Sempre que a LDH total estiver elevada, e o padrão isoenzimático apresenta-se inespecífico ou não pode ser explicado por achados clínicos evidentes (p. ex., infarto do miocárdio, anemia hemolítica), deve-se excluir sempre a possibilidade de câncer. A LDH está moderadamente elevada em aproximadamente 60% dos pacientes com linfomas e leucemias linfocíticas e em cerca de 90% dos pacientes com leucemia aguda; o grau de elevação não tem nenhuma correlação com as contagens de leucócitos; os níveis estão relativamente baixos na leucemia de tipo linfático. A LDH está aumentada em 95% dos pacientes com leucemia mielógena crônica, especialmente a LDH-3
- Doenças musculares
  - Acentuada elevação da LDH-5, provavelmente devido à lesão anóxica do músculo estriado
  - Queimaduras elétricas e térmicas e traumatismo; acentuada elevação dadesidrogenase láctica total (aproximadamente igual à do infarto do miocárdio) e LDH-5
- Doenças renais
  - O infarto cortical renal pode simular o padrão do IAM. Deve-se excluir a possibilidade de infarto renal se a LDH-1 estiver elevada (>LDH-2) na ausência de infarto do miocárdio ou anemia, ou se o aumento da LDH for desproporcional aos níveis de AST e ALT
  - Pode estar ligeiramente elevada (LDH-4 e LDH-5) na síndrome nefrótica. A LDH-1 e a LDH-2 podem estar aumentadas na nefrite
- **Diversas condições**
- Essas condições podem estar relacionadas com hemólise, comprometimento do fígado, músculo estriado ou coração,
  - Várias doenças infecciosas e parasitárias
  - Hipotireoidismo, tireoidite subaguda
  - Doenças vasculares do colágeno
  - Pancreatite aguda
  - Obstrução intestinal
  - Sarcoidose
  - Várias condições do SNC (p. ex., meningite bacteriana, hemorragia cerebral ou trombose)
  - Fármacos

Valores diminuídos

- Irradiação
- Deficiência genética de subunidades

❑ Limitações

- Os eritrócitos contêm uma quantidade muito maior de LDH do que o soro. A amostra hemolisada não é aceitável
- A atividade da LDH constitui um dos indicadores mais sensíveis de hemólise *in vitro*. As causas podem incluir transporte por tubo pneumático, mistura vigorosa ou punção traumática.

DIGOXINA

❑ Definição

- A digoxina é um análogo da digitoxina
- Glicosídio cardíaco derivado de *Digitalis lanata*, que consiste em um núcleo esteroide e uma lactona acoplada a componentes açúcares
- Outro nome: Lanoxin ®
- Faixa terapêutica normal: 0,8 a 2,0 ng/mℓ (1,2 a 2,6 nmol/ℓ).

❑ Uso

- Tratamento da ICC e da fibrilação/ *flutter* atrial.

❑ Interpretação

- Faixa tóxica: > 2,5 ng/mℓ todavia, 10% dos pacientes podem exibir toxicidade com < 2 ng/mℓ
- Pode-se observar a ocorrência de toxicidade com concentrações séricas mais baixas quando houver hipopotassemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipoxia e doença car-díaca
- Níveis elevados com a coadministração de:
  - Quinidina
  - Verapamil
  - Amiodarona
  - Indometacina
  - Ciclosporina A.

❑ Limitações

- Coletar a amostra de sangue dentro de 6 a 8 h (ou 8 a 24 h) após a última dose oral, depois do estado de equilíbrio dinâmico ter sido alcançado em 1 a 2 semanas
- A concentração tóxica pediátrica pode ser mais alta; o índice terapêutico é muito baixo (i. e., pequena diferença entre as concentrações sanguíneas terapêuticas e tóxicas). Entretanto, aproximadamente 10% dos pacientes apresentam concentrações séricas de 2 a 4 ng/mℓ, sem qualquer evidência de toxicidade. Com uma dose de 0,25 mg/dia, a concentração sérica média é de 1,2 ± 0,4 ng/mℓ com uma dose de 0,5 mg/dia, a concentração sérica média é de 1,5 ± 0,4 ng/mℓ. Uma dose de folha de *Digitalis* de 0,1 g/dia produz a mesma concentração sérica de 0,1 mg/dia de digitoxina cristalina. Há evidências no ECG de toxicidade em um terço a dois terços dos pacientes, sem qualquer sinal ou sintoma
- Os resultados falsamente baixos podem ser devidos à espironolactona
- Substâncias endógenas semelhantes à digoxina podem produzir resultados positivos no teste de indivíduos que não receberam o fármaco, especialmente em casos de:
  - Uremia
  - Estados agônicos graves e *post-mortem* – por conseguinte, uma concentração *postmortem* elevada pode não ter sido alta antes da morte, e uma concentração *postmortem* normal sugere que a concentração *ante-mortem* não foi tóxica
- Como a maioria dos métodos mede tanto substâncias endógenas semelhantes à digoxina quanto metabólitos inativos da digoxina, o monitoramento terapêutico deve ser realizado principalmente para avaliar a aderência do paciente ao tratamento e confirmar a toxicidade farmacológica
- Testes: bioensaio, determinação do receptor de Na+/K^+-ATPase, colorimetria, fluorome tria, HPLC, CG, ensaio enzimático, imunoensaio, CL/EM
- O imunoensaio constitui a metodologia mais amplamente usada: RIA, FPIA, EIA e qui-mioluminescência
  - Fatores que confundem na análise de baixas concentrações, núcleo semelhante a esteroides, fatores imunorreativos endógenos semelhantes à digoxina (observados em pacientes com insuficiência renal,

doença hepática, infarto do miocárdio, recémnascidos, gestação, hipertensão, exercício vigoroso, expansão de volume), metabólitos da digoxina, existência de antídoto (Fab)

  - Os imunoensaios exibem uma reatividade cruzada de < 5% com a digitoxina e digoxigenina e de 80 a 100% com os metabólitos da digoxigenina, bi e monodigi to-xosídeo
  - A Hb, os lipídios e a bilirrubina tipicamente não interferem.

DÍMEROS D

Definição

- Os dímeros D plasmáticos são produtos da fibrina produzidos pela ação da plasmina sobre fragmentos de fibrina D de ligação cruzada, indicando que o mecanismo da coagulação foi ativado e que houve formação de trombina. Embora seja um marcador direto de fibrinólise ativa, trata-se de um marcador indireto, porém de grande utilidade, da coagulação continuada
- Valores de referência: < 0,2 µg/mℓ para o teste do látex; < 1,1 mg/ℓ para o teste imunoturbidimétrico ultrassensível.

Uso

- Dispõe-se de dois testes para dímeros D, cada um com aplicação diferente
  - O dímero D por aglutinação com látex tem uma sensibilidade relativamente baixa; por conseguinte, não é positivo nos coágulos isolados, porém apresenta-se elevado quando há formação de múltiplos coágulos. Por esse motivo, demonstrou ser o teste mais específico e sensível para o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada
  - O dímero D ultrassensível é realizado por ELISA ou por técnicas imunoturbidimétricas, que possibilitam a sua quantificação precisa. Em virtude de sua extrema sensibilidade, torna-se elevado quando houver coágulos isolados
    - Seu principal valor reside na sua alta capacidade preditiva negativa, visto que um dímero D ultrassensível negativo afasta a possibilidade de eventos tromboembólicos com uma certeza que se aproxima de 100% (dependendo da metodologia e do equipamento empregados). Embora se disponha de métodos POC, eles têm valores preditivos negativos ligeiramente mais negativos
    - Os valores elevados têm menos utilidade, embora elevações persistentes depois de 3 a 6 meses de anticoagulação após a ocorrência de evento tromboembólico possam sugerir uma alta probabilidade de eventos recorrentes.

Interpretação

- O valor de corte para o dímero D ultrassensível é de < 1,1 mg/ l (que varia de acordo com os métodos e o equipamento utilizados). Qualquer valor abaixo de 1,1 mg/ℓ é considerado negativo e usado na maioria dos algoritmos diagnósticos para a exclusão de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP) em situações de baixa probabilidade
- O dímero D com látex apresenta-se elevado em todas as situações com múltiplos coágulos, sendo o protótipo a coagulação intravascular disseminada. Quanto mais alto o título, mais grave pode ser a coagulação intravascular disseminada
- O dímero D ultrassensível está elevado nas seguintes condições:
  - TVP e EP
  - Coagulação intravascular disseminada
  - Insuficiência renal, hepática ou cardíaca
  - Câncer disseminado e gamopatias monoclonais
  - Gravidez
  - Lesão e cirurgia de grande porte

- Idade avançada
- Condições inflamatórias

❑ Limitações

- O dímero D ultrassensível pode estar falsamente elevado ou diminuído em amostras de sangue hiperlipidêmicas ou muito turvas, bem como em pacientes tratados com anticorpos monoclonais murinos
- O FR pode fornecer resultados falso-positivos.

DIÓXIDO DE CARBONO, TOTAL

❑ Definição

- O dióxido de carbono total consiste em dióxido de carbono (CO2) em solução ou ligado a proteínas, bicarbonato (HCO_3^-), carbonato (CO_3^{2-}) e ácido carbônico (H_2CO_3). Na prática, 80 a 90% ocorrem como HCO_3^-; trata-se de um guia geral para a capacidade de tamponamento do organismo. É habitualmente medido com eletrólitos na forma de painel
- Valores de referência:
  - 0 a 2 anos: 20 a 25 mmol/ℓ
  - 2 a 16 anos: 22 a 28 mmol/ℓ
  - > 16 anos: 24 a 32 mmol/ℓ

❑ Uso

- Para avaliar o sistema de tamponamento total de CO32– no corpo, bem como o equilí-brio acidobásico.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Acidose respiratória com retenção de CO2
- Alcalose metabólica (p. ex., vômitos prolongados)
- Obstrução das vias respiratórias
- Alcoolismo
- Aldosteronismo
- Distúrbios cardíacos
- Enfisema
- Embolia gordurosa
- Disfunção pulmonar
- Distúrbios renais

Valores diminuídos

- Alcalose respiratória, como na hiperventilação
- Acidose metabólica (p. ex., diabetes melito com cetoacidose)
- Cetose alcoólica
- Desidratação
- Diarreia
- Traumatismo cranioencefálico
- Febre alta
- Distúrbios hepáticos
- Hiperventilação

- Síndromes de má absorção
- Inanição e uremia

❑ Limitações

- Os antiácidos, a corticotropina, os diuréticos mercuriais e tiazídicos e o bicarbonato de sódio aumentam os níveis sanguíneos
- A acetazolamida, o cloreto de amônio, o ácido acetilsalicílico, os diuréticos clorotiazídi-cos, a meticilina, o para-aldeído e a tetraciclina diminuem os níveis sanguíneos
- As grandes altitudes elevadas diminuem os valores
- A hipertermia aumenta os níveis sanguíneos.

DOENÇA DE GAUCHER, ANÁLISE MOLECULAR DO DNA

❑ Definição

- O teste do DNA molecular para doença de Gaucher (DG) identifica mutações no gene da β-glicosidase ácida (GBA) em portadores e indivíduos acometidos. A atividade enzimática da glicosilceramidase está muito baixa nos indivíduos afetados, porém o ensaio enzimático não é recomendado para detecção de portadores da mutação do gene GBA. O teste para portadores deve ser realizado com teste de DNA para o gene GBA
- Valores de referência: negativo ou nenhuma mutação encontrada.

❑ Uso

- Teste de portador para judeus Asquenaze
- Teste de portador para familiares de alto risco de indivíduos acometidos
- Para uso no teste de portador
    - Análise dirigida para mutação:
        - Painel de quatro mutações comuns, compreendendo (nome antigo da mutação entre parênteses):
            - *p.* N *409S* (*Asn370Ser*), *p.L483 P (Leu444 Pro)*, *c.84 dupG (84 GG), c.115+1 G>T, (IVS2+1 G>A)*
        - Painéis mais extensos incluem outras mutações menos comuns, como:
            - *p. V433L (Val394Leu), p.D448H (Asp409His), p.R502C (Arg463Cys), p.R535H (Arg496His), g.5879del55 (1263del55)*
- Uso no diagnóstico confirmatório em indivíduos sintomáticos:
    - Análise de sequência do gene GBA: A análise de toda a região de codificação e limites éxon-íntron é útil para a identificação de alelos mutantes raros associados à DG
- Uso no diagnóstico pré-natal – quando são conhecidas mutações em ambos os pais:
    - Teste de mutação específica para mutações familiares conhecidas.

❑ Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfu-são sanguínea, transplante de medula óssea ou variações de sequências raras.

DOENÇA DE TAY-SACHS, DOENÇA MOLECULAR DO DNA

❑ Definição

- O teste do DNA molecular para a doença de Tay-Sachs (DTS; OMIM# 272800) identi-fica mutações no gene da hexosaminidase A, porém deve ser usado concomitantemente com o ensaio de atividade da enzima

hexosaminidase A (HEX A) para o diagnóstico de DTS. A atividade enzimática da HEX A constitui o principal método para o diagnóstico de DTS ou para identificação de portadores. A atividade da HEX A é determinada pela razão entre a HEX A e a hexosaminidase total e pode ser medida no soro de mulheres que não estão grávidas e que não estão em uso de anovulatórios orais, soro de homens ou leucócitos de todos os indivíduos
- Valores de referência: negativo ou nenhuma mutação encontrada.

❑ Uso

- Confirmação de diagnóstico clínico
- Teste do estado de portador para indivíduos ashquenazes
- Teste do estado de portador para familiares de alto risco de indivíduos afetados
- Confirmação de que a atividade enzimática reduzida da HEX A é causada por um alelo produtor de doença, e não por um alelo de pseudodeficiência, R247W ou R249W. Cerca de 35% dos indivíduos não judeus e 2 a 4% dos indivíduos judeus identificados como heterozigotos pelo teste da enzima HEX A são portadores de um alelo de pseudodeficiência
- Diagnóstico pré-natal: quando são conhecidas as mutações de ambos os pais
- Identificação para aconselhamento genético de alelos causadores de doença específica em indivíduos afetados e portadores
- Os testes disponíveis podem ser agrupados da seguinte maneira:
  - ▼ Análise direcionada para a mutação
    - Painel de seis mutações que compreendem
      - *c.1274_1277 dupTATC (+TATC1278), c.1421+1 G>C (IVS12+1 G>C), p.G269S (Gly269Ser), c.1073+1 G>A (IVS9+1 G>A)*
      - *p.R247W (Arg247Trp) e p.R249W (Arg249Trp):* os dois alelos de pseudodeficiência que não causam DTS, mas que reduzem a atividade enzimática da HEX A, quando medida pelo substrato sintético
    - Painéis mais extensos incluem mutações étnicas específicas, como *c.805+1 G>A (IVS7+1 G>A), del7.6 kb, p.R170Q (Arg170 Gln), p.R107W (Arg170Trp), deltaF304/305 (c915_917 delCTT), c571-2A>G (IVS5-2A>G)*
  - ▼ Análise da sequência do gene HEX A: a análise de toda a região de codificação e limites éxon-íntron mostra-se útil para a identificação de alelos mutantes raros associados à DTS.

❑ Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfu-são sanguínea, transplante de medula óssea ou variações de sequências raras.

ENOLASE NEURÔNIO-ESPECÍFICA

❑ Definição

- Trata-se de um marcador sérico específico para a família de tumores neuroendócrinos da série captação de precursor de aminas e descarboxilação, que inclui o neuroblastoma, retinoblastoma, carcinoma medular da tireoide, carcinoide, carcinoma de células pan-creáticas, feocromocitoma e carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC)
- Valores de referência: 3,7 a 8,9μg/ℓ.

❑ Uso

- Marcador de acompanhamento em pacientes com tumores secretores de enolase neurô-nio-específica (NSE) de qualquer tipo

- Exame complementar no diagnóstico de CPPC
- Exame complementar no diagnóstico de carcinoides, tumores de células das ilhotas e neuroblastomas
- Exame complementar na avaliação de pacientes comatosos.

❑ **Interpretação**

- A NSE tanto no soro quanto no LCS constitui o marcador sensível e específico de lesão neuronal em vários distúrbios neurológicos
- A NSE está aumentada no neuroblastoma e no CPPC
- Útil no diagnóstico diferencial da doença de Creutzfeldt-Jakob de outras doenças de demência.

❑ **Limitações**

- Todos os resultados do teste da NSE devem ser considerados dentro do contexto clínico, e deve-se suspeitar de interferências ou elevações artificiais se os resultados do teste da NSE não estiverem de acordo com o quadro clínico ou outros exames
- A hemólise pode resultar em elevação artificial significativa da NSE, visto que os eritró-citos contêm NSE
- O tratamento com inibidores da bomba de prótons, a anemia hemolítica, a insuficiência hepática e a insuficiência renal terminal também podem resultar em elevações artificiais da NSE
- Quando o teste da NSE for realizado para diagnóstico ou acompanhamento de tumor, a ocorrência de crise epiléptica, a lesão cerebral, a encefalite, o acidente vascular encefálico e a demência rapidamente progressiva podem produzir resultados falso-positivos. Por outro lado, quando o teste da NSE é realizado para ajudar no diagnóstico neurológico, os tumores secretores de NSE podem representar uma fonte de resultados falsopositivos
- Os valores da NSE podem variar significativamente entre métodos/ensaios. O acompa-nhamento seriado deve ser realizado com o mesmo ensaio. Se houver uma mudança de ensaio, é preciso redefinir os valores basais do paciente.

ENSAIO PARA MUTAÇÃO MOLECULAR DA PROTROMBINA G20210A

❑ **Definição**

- A mutação da protrombina *c.20210G>A (20210G>A)* no gene *F2* está associada a níveis plasmáticos elevados de protrombina e a risco aumentado de trombose venosa (OMIM# 32790). A heterozigosidade para a mutação *c.20210 G>A* da protrombina está associada a um aumento de aproximadamente três vezes no risco de trombose venosa. A homozigosidade para essa mutação é rara, porém o risco associado de trombose venosa tende a ser maior do que o risco para heterozigoto. Outros fatores podem aumentar ainda mais o risco de trombose
- Valores normais: negativo ou nenhuma mutação encontrada.

❑ **Uso**

- O teste da protrombina *c.20210 G>A* deve ser realizado nos seguintes casos:
  - Primeiro episódio de tromboembolismo venoso (TEV) antes dos 50 anos de idade
  - Primeiro episódio TEV não provocado em qualquer idade
  - História de TEV recorrente
  - Trombose venosa em locais incomuns, como veias cerebrais, mesentéricas, porta ou hepáticas
  - TEV durante a gravidez ou o puerpério
  - TEV associado ao uso de anovulatórios orais ou terapia de reposição hormonal
  - Primeiro episódio de TEV em qualquer idade em indivíduo com parente de primeiro grau com TEV antes dos 50 anos de idade
  - Mulheres com perda fetal inexplicável antes de 10 semanas de gestação

- O teste da protrombina *c.20210 G>A* pode ser considerado nos seguintes casos:
  - Mulheres com início precoce inexplicável de pré-eclâmpsia grave, descolamento prematuro da placenta ou atraso significativo do crescimento intrauterino
  - Primeiro episódio de TEV relacionado com tamoxifeno ou outros moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (MSRE)
  - Mulheres fumantes antes dos 50 anos de idade com infarto do miocárdio
  - Indivíduos com mais de 50 anos de idade com primeiro episódio provocado de TEV na ausência de neoplasia maligna ou de dispositivo intravascular
  - Familiares adultos assintomáticos de probandos com uma ou duas mutações conhecidas *c.20210 G>A* no gene F2, especialmente aqueles com história familiar positiva de TEV em idade jovem
  - Mulheres assintomáticas, parentes de probandos com trombofilia por protrombina conhecida, que estão grávidas ou que estão considerando o uso de anovulatórios orais ou que planejam uma gravidez
  - Mulheres com perda fetal recorrente inexplicável no primeiro trimestre, com ou sem perda no segundo ou terceiro trimestre
  - Crianças com trombose arterial.

Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfu-são sanguínea, transplante de medula óssea ou variações de sequências raras
- Causas genéticas de trombose, diferentes da mutação *c.20210 G>A* da trombina, não são detectadas.

ENSAIO PARA MUTAÇÃO NA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Definição

- O teste para hemocromatose hereditária (HH; OMIM# 235200) identifica mutações no gene *HFE*. As mutações *HFE* exibem penetrância incompleta; por conseguinte, o genótipo HFE não pode ser usado como único critério diagnóstico da doença. A maioria dos pacientes com HH (aproximadamente 80 a 90%) é homozigota para a mutação *C282Y*. Menos de 2% de todos os heterozigotos compostos *C282Y/H63D* irão desenvolver HH. Outros genótipos descritos em associação a um diagnóstico clínico de HH incluem heterozigosidade composta para *C282Y/S65C* e homozigosidade para *H63D*
- Valores normais: negativo ou nenhuma mutação detectada.

Uso

- Exame complementar confirmatório
- Teste preditivo para parentes de alto risco
- Teste para estado de portador (para a identificação de heterozigotos)
- Diagnóstico pré-natal (raramente efetuado)
- Existem dois grupos de testes:
  - Testes para análise de mutações específicas para apenas duas *p.C282Y*, (*c.845 G>A*) e *p.H63D* (*c.187C>G*) ou três, incluindo *p.S65C* (*c.193A>T*)
  - Análise de sequência do gene HFE: análise de toda a região de codificação – teste para a identificação de alelos mutantes raros.

Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfu-são sanguínea, transplante de medula óssea ou variações de sequências raras.

ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA, QUINASE II)

❑ Definição

- A produção de ECA ocorre principalmente nas células epiteliais do leito pulmonar. Quantidades menores são encontradas nos vasos sanguíneos e no tecido renal, onde a ECA converte a angiotensina I em angiotensina II; essa conversão ajuda a regular a pressão arterial. A angiotensina II estimula o córtex suprarrenal a produzir aldosterona. A aldosterona ajuda os rins a manter o equilíbrio hídrico, retendo o sódio e promovendo a excreção de potássio
- Valores de referência: 8 a 53 U/ℓ.

❑ Uso

- Avaliação de pacientes com suspeita de sarcoidose
- Avaliação da gravidade e atividade da sarcoidose
- Avaliação da hipertensão
- Avaliação da doença de Gaucher

❑ Interpretação

Valores elevados

- Sarcoidose pulmonar ativa (50 a 75% dos pacientes, porém apenas 11% com doença inativa)
- Doença de Gaucher (100%)
- DM (> 24%)
- Hiperparatireoidismo (81%)
- Hanseníase (53%)
- Doença renal crônica
- Cirrose (25%)
- Silicose (> 20%)
- Beriliose (75%)
- Amiloidose
- Infecção por TB
- Doenças do tecido conjuntivo
- Doença fúngica, histoplasmose

Valores diminuídos

- Neoplasias pulmonares muito avançadas
- Anorexia nervosa associada ao hipotireoidismo
- DPOC, enfisema, câncer de pulmão, fibrose cística
- Inanição

❑ Limitações

- A taxa de resultados falso-positivos é de 2 a 4%
- Os níveis podem estar normais no linfoma e no câncer de pulmão
- Os níveis séricos de ECA estão significativamente reduzidos em pacientes em uso de inibidores da ECA (p. ex., enalapril e captopril)
- O intervalo de referência para crianças e adolescentes pode ser até 50% maior do que amostras de adultos
- Foram relatadas anormalidades dos níveis séricos de ECA em 20 a 30% das variantes de α1-antitripsina (tipos MZ, ZZ e MS Pi), porém em apenas cerca de 1% dos indivíduos com tipo MM Pi normal. Há evidências de que a intoxicação pelo paraquat (em virtude de seu efeito sobre o endotélio capilar pulmonar)

esteja associada a níveis séricos elevados de ECA.

ERITRÓCITOS | CONTAGEM E MORFOLOGIA

❑ Definição e uso

- A contagem de eritrócitos faz parte do HC obtido por contadores automáticos. É menos útil do que a Hb ou o Ht
- Valores de referência: 4,2 a 5,4/µl em mulheres e 4,4 a 6,0/µl em homens (valores fornecidos por contadores automáticos em uma população adulta aleatória)
  - São relatados diferentes valores para recém-nascidos, lactentes e crianças até alcançar a idade adulta
  - Os contadores automáticos ajustam os valores normais de acordo com os grupos etários.

❑ Interpretação

- A contagem de eritrócitos é interpretada juntamente com os índices eritrocitários, a hemoglobina e o hematócrito.

Valores elevados

- Certas neoplasias mieloproliferativas (p. ex., policitemia vera)
- Desidratação grave. As contagens de eritrócitos podem estar apropriadamente diminuídas ou aumentadas em certos estados fisiológicos.

Valores diminuídos

- Vários tipos de anemia.

Morfologia anormal dos eritrócitos

- É sinalizada por contadores automáticos, levando ao exame microscópico de esfregaços de sangue periférico corados
- As anormalidades (ver Tabelas 16.29 e 16.30) podem ser específicas de determinadas condições (p. ex., esferócitos nas anemias hemolíticas, células falciformes nas anemias falciformes), ou podem fornecer informações, porém não serem específicas. A anisocitose refere-se à variação de tamanho dos eritrócitos, a poiquilocitose, à variação de sua morfologia, e a policromasia, à coloração azulada dos eritrócitos, refletindo uma alta contagem de reticulócitos.

Tabela 16.29 Formatos anormais dos eritrócitos.

Formato	Descrição	Condições
Acantócitos (células espiculadas)	Espículas pontudas na membrana de comprimento irregular	Hereditárias: acantocitose na abetalipoproteinemia.
		Adquiridas: pós-esplenectomia, doença hepática fulminante, má absorção
Aglutinação dos eritrócitos	Agregação dos eritrócitos, devido a anticorpos IgM	Crioaglutininas, mais comumente *Mycoplasma pneumoniae;* mononucleose infecciosa
Células em alvo (aumento da razão entre área de superfície e volume do eritrócito)	Aspecto semelhante a um alvo, frequentemente hipocrômicas; fragilidade osmótica diminuída	Talassemias, doença ou traço da HbC, HbD e E, anemia ferropriva, doença hepática, pós-esplenectomia, artefatos
Células em lágrima (dacriócitos)	Eritrócitos distorcidos em forma de lágrima	Mielofibrose primária, anemia mielotísica, outras neoplasias mieloproliferativas ou síndromes mielodisplásicas, β-talassemia major, deficiência de ferro, condições com corpúsculos

		de Heinz
Células espinhosas	Eritrócitos crenados, com preservação da palidez central	Uremia, doença hepática, células de fator *rhesus* nulo, deficiência de fosfoquinase, anorexia nervosa, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipoesplenismo
Células falciformes (drepanócitos)	Eritrócitos espiculados bipolares, pontiagudos em ambas as extremidades (semelhantes a uma foice)	Anemia falciforme (ausentes no traço falciforme, a não ser que induzidas por redução do oxigênio)
Células mordidas (hemoglobina precipitada [corpúsculos de Heinz])	Eritrócitos com ausência de um fragmento periférico em semicírculo	Hemólise devido a certos fármacos, com ou sem deficiência de G6 PD; hemoglobina instável
Cristaloides de HbC	Inclusões de cristais romboides nos eritrócitos	Traço ou doença da HbC
Eliptócitos/ovalócitos	Eritrócitos ovais	Eliptocitose hereditária, deficiência de ferro, traço falciforme, talassemias, doença da HbC; anemias megaloblásticas
Equinócitos	Espículas uniformes obtusas	Semelhantes aos eritrócitos crenados; podem ser artefatos
Esferócitos (perda da membrana eritrocitária)	Aumento da CHCM, VCM habitualmente diminuído; células esféricas com aparência densa e sem palidez central	Esferocitose hereditária, anemias hemolíticas autoimunes, transfusão recente de hemácias
Esquistócitos (destruição mecânica dos eritrócitos na circulação)	Eritrócitos em forma de capacete ou fragmentados, distorcidos	Anemias hemolíticas micro ou macroangiopáticas (artérias e artérias de pequeno e grande calibre), próteses de valvas cardíacas, doença valvar grave ou grandes ateromas, coagulação intravascular disseminada, TTP, deficiência grave de ferro, anemias megaloblásticas, queimaduras graves, rejeição de transplante renal, pós-quimioterapia, picada de serpentes, anormalidades hereditárias da espectrina das membranas eritrocitárias
Estomatócitos	Deformidade semelhante a uma boca, com palidez central em forma de fenda	Estomatocitose hereditária, doença do fator *rhesus* nulo, anemia hemolítica imune, alcoolismo agudo, certos fármacos (fenotiazinas); frequentemente artefatos
Formação de *Rouleaux*	Aparência de pilhas de moedas	Hiperproteinemias, especialmente mieloma múltiplo e linfoma plasmocítico do tipo IgM; mais frequentemente um artefato
Leptócitos	Eritrócitos hipocrômicos planos, delgados, semelhantes a água	Doença hepática obstrutiva, talassemia
Macrócitos	Eritrócitos maiores do que o normal, bem preenchidos com hemoglobina	Macrócitos ovais nas anemias megaloblásticas; macrócitos redondos na doença hepática.
		Eritropoese aumentada
Micrócitos	VCM diminuído (eritrócito menor do que o normal)	Anemias hipocrômicas com reservas de ferro deficientes
Microesferócitos		Artefatos; geladura intensa

Tabela 16.30 Inclusões de eritrócitos.

Tipo de eritrócito	Descrição	Associação a doença
Anéis de Cabot	Inclusão circular, azulada e filiforme com pontos	Ocasionalmente nas anemias megaloblásticas e hemolíticas graves, infecções maciças, pós-esplenectomia
Corpúsculos de Heinz	Precipitados de hemoglobina desnaturada fixados à membrana do eritrócito; exige corantes supravitais (p. ex., cristal violeta) para visualização	Deficiência de G6 PD, metemoglobina redutase, anemias hemolíticas induzidas por fármacos, hemoglobina instável (p. ex., hemoglobina Zurique), pós-esplenectomia; podem ser artefatos
Corpúsculos de Howell-Jolly	Remanescentes nucleares de DNA; um ou raramente dois corpúsculos esféricos não refráteis, púrpura escuros, localizados na periferia dos eritrócitos	Pós-esplenectomia, anemias megaloblásticas, talassemia, mielodisplasia, intoxicação por chumbo
Corpúsculos de Pappenheimer	Grânulos de ferro não heme sideróticos localizados na periferia do eritrócito; mais bem visualizados com coloração pelo azul da Prússia	Anemias sideroblásticas, sobrecarga de ferro, talassemia, intoxicação por chumbo, pós-esplenectomia
Microrganismos em esfregaços, fora dos eritrócitos	Morfologia específica	*Wuchereria bancroft; Burgia malayi; Loa loa; Trypanosoma brucei gambiense, T. cruzi* e *T. rhodesiense; Borrelia recurrentis*
Microrganismos no interior dos eritrócitos	Formatos específicos	Trofozoítos de *Plasmodium;* babesiose; outros microrganismos
Pontilhado basófilo	Inclusões basofílicas pontilhadas compostas de ribossomos (RNA) precipitados	Uma variedade de anemias, talassemias; grosseiro na intoxicação pelo chumbo

❑ **Limitações**

- Circunstâncias do paciente (p. ex., vômitos ou diarreia)
- Outros fatores pré-analíticos
  - A leucocitose pronunciada aumenta marginalmente a contagem de eritrócitos
  - A coleta inapropriada de sangue constitui uma importante fonte de erros préanalíticos. Por exemplo, o enchimento inapropriado do tubo de ensaio resulta em excesso de anticoagulante, diluindo, assim, o sangue e diminuindo os parâmetros eritrocitários
  - As temperaturas muito baixas podem provocar lise dos eritrócitos. O sangue anticoagulado pode ser armazenado a 4°C durante 24 h; todavia, depois desse intervalo, os resultados tornam-se cada vez mais alterados.

ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO (PBS)

❑ **Definição**

- A principal finalidade do exame de PBS consiste em obter contagens diferenciais dos leucócitos e pesquisar a morfologia das células sanguíneas.

❑ **Uso**

- O sangue coletado para HC é preparado manualmente (ou por equipamento automáti-co); espalha-se uma fina camada de sangue em uma lâmina de vidro e, em seguida, efetua-se uma coloração com corantes especiais para exames microscópicos. São mais úteis para a rápida identificação de anemias, leucemias e anormalidades plaquetárias. Os PBS também são examinados à procura de microrganismos. Quando há

suspeita de malária, o PBS (esfregaço fino) é mais útil para o achado e a identificação de parasitos (gota es-pessa: técnica concentrada pela qual uma grande quantidade de sangue é colocada em uma pequena área; usada nos casos em que há uma quantidade escassa de parasitos)

- Os corantes especiais podem contribuir, fornecendo informações diagnósticas adicio-nais:
  - Fosfatase alcalina leucocitária (neutrófilos): a faixa normal é de 11 a 95. Trata-se de um valor absoluto obtido pela contagem dos grânulos dos leucócitos ao microscópio. É usada principalmente para diferenciar a LMC da leucocitose de outras etiologias. Apresenta-se diminuída nas células mieloides de pacientes com LMC e em alguns casos de síndrome mielodisplásica, bem como na anemia perniciosa e na HPN. Está aumentada nas reações leucemoides e neoplasias mieloproliferativas
  - Mieloperoxidase: cora os grânulos primários dos neutrófilos e os grânulos secundários dos eosinófilos, identificando a linhagem mieloide (útil para a identificação da linhagem blástica nas leucemias)
  - A coloração específica (naftol AS-D cloroacetato esterase) identifica células da série mieloide, mas não monócitos ou linfócitos
  - A esterase inespecífica (α-naftil butirato ou α-naftilacetato) identifica as células monocíticas, mas não cora os granulócitos nem os eosinófilos. Esses dois corantes são empregados para identificar a linhagem leucêmica
  - Coloração para ferro (reação do azul da Prússia). Identifica o ferro nos eritrócitos nucleados (na forma de siderócitos ou sideroblastos em anel [síndromes mielodisplásicas]); identifica também os corpúsculos de Pappenheimer nos eritrócitos (Tabela 16.30)
  - Ácido periódico Schiff (PAS): detecta o glicogênio intracelular e mucossubstâncias neutras, que são encontradas na maioria das células hematopoéticas. Mostra-se útil no diagnóstico da eritroleucemia, devido à intensidade de sua coloração difusa nas células eritroides primitivas.

❑ Limitações

- Os esfregaços inadequadamente preparados podem ser difíceis de avaliar de modo acu-rado.

ESPERMOGRAMA

❑ Definição

- O espermograma completo analisa as características tanto macroscópicas quanto mi-croscópicas de uma amostra de sêmen, todas as quais fornecem indícios na pesquisa de infertilidade masculina
- Valores de referência (OMS):
  - pH: 7,2 a 7,8
  - Volume: 1,5 ml (IC 95% de 1,4 a 1,7)
  - Concentração: ≥ 15 milhões/mℓ (IC 95% de 12 a 16)
  - Contagem total de espermatozoides: 39 milhões por ejaculação (IC 95% de 33 a 46)
  - Motilidade progressiva: 32% (IC 95% de 31 a 34)
  - Motilidade total (progressiva + não progressiva): 40% (IC 95% de 38 a 42)
  - Vitalidade: 58% vivos (IC 95% de 55 a 63)
  - Morfologia: ≥ 30% de formato normal (critérios da OMS) ou
  - ≥ 4% de formato normal (critérios “estritos” de Tygerberg)

❑ Uso

- Principal teste para infertilidade masculina na pesquisa de infertilidade de um casal
- Confirmação da efetividade da vasectomia (apenas a concentração de espermatozoides).

❑ Interpretação

Valores elevados	Valores diminuídos
■ Não há limite superior definido	■ Doença testicular (defeitos primários) ■ Defeitos pós-testiculares (distúrbios do transporte de espermatozoides) ■ Doença hipotalâmico-hipofisária (hipogonadismo secundário)

❑ Limitações

- ■ O volume mínimo de amostra para exame microscópico é de 0,1 ml
- ■ As amostras altamente viscosas podem afetar a acurácia dos resultados de concentração
- ■ Recomenda-se, no mínimo, a realização de duas análises, de preferência com intervalo de 1 mês, para corrigir a variação cíclica na contagem de espermatozoides
- ■ A coleta da amostra deve ser efetuada dentro de uma janela de 48 a 72 h de abstinência para maximizar a concentração média de células vivas.

Leitura sugerida

Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S *et al*. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010; 16:231–245.

World Health Organization Department of Reproductive Health and Research. *World Health Organization Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 5th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2010.

ESTRADIOL, NÃO CONJUGADO

❑ Definição

- ■ O mais ativo dos estrogênios endógenos, produzido principalmente nos ovários, com produção de quantidades adicionais pelas glândulas suprarrenais e testículos (nos homens)
- ■ Outros nomes: estradiol 17 beta, E2
- ■ Valores de referência: ver Tabela 16.31.

Tabela 16.31 Valores de referência para estradiol, não conjugado.

Sexo e condição	Valores de referência (pg/mℓ)
Homens	< 20 a 47
Mulheres pós-menopausa	< 20 a 40
Mulheres não grávidas:	
Metade da fase folicular	27 a 122
Periovulatória	95 a 433
Metade da fase lútea	49 a 291

❑ Uso

- ■ Tem valor, juntamente com as gonadotropinas, na avaliação de problemas menstruais e de fertilidade em mulheres
- ■ Na avaliação da ginecomastia ou dos estados de feminização devido a tumores produtores de estrogênio,

irregularidades do ciclo menstrual e maturidade sexual em mulheres, bem como no monitoramento da terapia com gonadotropina menopáusica humana.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Feminização em crianças
- Tumores produtores de estrogênio
- Ginecomastia
- Cirrose hepática
- Hipertireoidismo

Valores diminuídos

- Hipogonadismo primário e secundário
- OPC
- Transtornos alimentares, anorexia nervosa

❑ Limitações

- Os anovulatórios orais inibem um aumento fisiológico
- Os níveis de estradiol em gestantes podem ser afetados por níveis elevados de estriol, como aqueles observados no segundo e no terceiro trimestres de gestação
- Os ensaios para estradiol atuais são sensíveis para mulheres de idade reprodutiva e monitoramento da indução da ovulação. Em contrapartida, os níveis em mulheres pósmenopausa, nos homens e em crianças pré-puberais de < 20 pg/mℓ não são adequados
- Os métodos de HPLC-EM são sensíveis e específicos em comparação com os imunoen-saios, e os resultados do exame precisam ser interpretados com cautela, devido à falta de padronização e a variações analíticas.

ESTROGÊNIO/PROGESTERONA, RECEPTORES DE

❑ Definição

- Os receptores de estrogênio e de progesterona desempenham um papel na ativação transcricional dirigida por hormônios
- Outros nomes: ensaio do receptor de estrogênio (ERE), ensaio do receptor de progeste-rona (ERPG), proteína receptora de progesterona (PRP), proteína receptora de estrogênio (PRE)
- Valores de referência (PRE, PRP):
    - Negativo: < 5% de núcleos corados
    - Limítrofe: 5 a 19% de núcleos corados
    - Positivo: 20% de núcleos corados

❑ Uso

- Identificação de pacientes com câncer de mama que provavelmente irão responder à terapia hormonal aditiva ou ablativa.

❑ Interpretação (Tabela 16.32)

Limitações

- O teste é realizado em tecido fixado com formol e embebido em parafina
- O estado dos receptores é influenciado pela idade

- A definição de positivo e negativo pode variar de um laboratório para outro, devido ao tratamento tecidual e de anticorpo e à especificidade dos anticorpos.

Tabela 16.32 Porcentagem de pacientes que respondem à terapia hormonal com base nos resultados dos ensaios para receptores de estrogênio e de progesterona.

Porcentagem de resposta à terapia hormonal	Proteína receptora de estrogênio (PRE)	Proteína receptora de progesterona (PRP)
75 a 80	Positiva	Positiva
40 a 50	Positiva	Negativa
25 a 30	Negativa	Positiva
10	Negativa	Negativa

Leitura sugerida

Ogawa Y, Moriya T, Kato Y *et al*. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: Analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer*. 2004; 11(3):267–275.

ESTROGÊNIOS (TOTAIS), SORO

❑ Definição

- Os estrogênios estão envolvidos no desenvolvimento e na manutenção do fenótipo fe-minino, na maturação das células germinativas e na gravidez. São também importantes para muitos outros processos não específicos do sexo, incluindo crescimento, maturação do sistema nervoso, metabolismo/remodelagem do osso e responsividade endotelial. Os dois principais estrogênios biologicamente ativos em mulheres não grávidas e homens são a estrona (E_1) e o estradiol (E_2). Um terceiro estrogênio bioativo, o estriol (E_3), é o principal estrogênio da gravidez, embora não desempenhe nenhum papel significativo em mulheres não grávidas ou homens
- Valores de referência: ver Tabela 16.33.

Tabela 16.33 Valores de referência dos estrogênios.

Estradiol (espectrometria de massa em *tandem*)		
Intervalos de referência: crianças (pg/mℓ)		
Estágio de Tanner	Menino	Menina
I	< 8	< 56
II	< 10	2 a 133
III	1 a 35	12 a 277
IV e V	3 a 35	2 a 259
Idade (anos)	Sexo masculino	Sexo feminino
7 a 9	< 7	< 36
10 a 12	< 11	1 a 87
13 a 15	1 a 36	9 a 249

16 a 17	3 a 34	2 a 266

Intervalos de referência: adultos (pg/mℓ)

≥ 18 anos	Homens	Mulheres
	10 a 42	**Pré-menopausa:** Folicular inicial: 30 a 100 Folicular tardia: 100 a 400 Lútea: 50 a 150 **Pós-menopausa:** 2 a 21

Estrona (espectrometria de massa em *tandem*)

Intervalos de referência: crianças (pg/mℓ)

Estágio de Tanner	Menino	Menina
I	< 7	< 27
II	< 11	1 a 39
III	1 a 31	8 a 117
IV e V	2 a 30	4 a 109
Idade (anos)	Sexo masculino	Sexo feminino
7 a 9	< 7	< 20
10 a 12	< 11	1 a 40
13 a 15	1 a 30	8 a 105
16 a 17	1 a 32	4 a 133

Intervalos de referência: adultos (pg/mℓ)

≥ 18 anos	Homens	Mulheres
	9 a 36	**Pré-menopausa:** Folicular inicial: < 150 Folicular tardia: 100 a 250 Lútea: < 200 **Pós-menopausa:** 3 a 32 pg/mℓ

Estrogênios, total (por cálculo)

Intervalos de referência: crianças (pg/mℓ)

Estágio de Tanner	Menino	Menina
I	1 a 11	1 a 86
II	1 a 19	3 a 169
III	3 a 61	23 a 351
IV e V	4 a 62	8 a 341
Idade (anos)	Sexo masculino	Sexo feminino
7 a 9	< 10	1 a 48
10 a 12	1 a 19	2 a 116
13 a 15	3 a 62	15 a 333

16 a 17	4 a 64	6 a 354
Intervalos de referência: adultos (pg/mℓ)		
18 anos	Homens	Mulheres
	19 a 69	**Pré-menopausa:** Folicular inicial: 30 a 250 Folicular tardia: 200 a 650 Lútea: 50 a 350
		Pós-menopausa: 5 a 52

❑ Uso

- Estado global dos estrogênios em mulheres ou homens
- Precisa ser interpretado de acordo com a fase do ciclo menstrual.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Tumores produtores de estrogênio (p. ex., tumor de células da granulosa, tumor de linfócitos tecais, luteoma), secundários à estimulação por tumores produtores de hCG (p. ex., teratoma, teratocarcinoma)
- Gravidez
- Ginecomastia

Valores diminuídos

- Insuficiência ovariana
- Hipofunção primária do ovário:
  - A ooforite autoimune é a causa mais comum; habitualmente associada a outras endocrinopatias autoimunes (p. ex., tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, DM tipo 1); pode causar menopausa prematura
  - Síndrome do ovário resistente
  - Tóxica (p. ex., irradiação, quimioterapia)
  - Infecção (p. ex., caxumba)
  - Tumor (primário ou secundário)
  - Mecânica (p. ex., traumatismo, torção, excisão cirúrgica)
  - Genética (p. ex., síndrome de Turner)
  - Menopausa
- Hipofunção secundária do ovário: distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise.

ESTRONA

❑ Definição

- A estrona (E1) é mais potente do que o estriol (E_3), porém menos potente do que o estradiol (E_2). A estrona é convertida em sulfato de estrona e atua como reservatório, podendo ser convertida, quando necessário, no estradiol mais ativo. A estrona é o principal estrogênio circulante em mulheres pós-menopausa. Nas mulheres pré-menopausa, os níveis de estrona em geral acompanham paralelamente os do estradiol, aumentando gradualmente durante a fase folicular e alcançando um pico imediatamente antes da ovulação, com aumento secundário e menor durante a fase lútea. Depois da menopausa, os níveis de

estrona não declinam tão drasticamente quanto os níveis de estradiol, possivelmente devido à conversão aumentada da androstenediona em estrona

- Valores de referência:
  - Crianças: ver Tabela 16.34
  - Adultos: ver Tabela 16.35

❑ Uso

- Diagnóstico de puberdade precoce e tardia
- Pesquisa de distúrbios suspeitos do metabolismo dos esteroides sexuais
- Na avaliação do risco de fratura em mulheres pós-menopausa

Tabela 16.34 Intervalos de referência para estrona em crianças.

	Meninos (pg/mℓ)	Meninas (pg/mℓ)
Estágio de Tanner	< 7	< 27
I	< 11	1 a 39
II	1 a 31	8 a 117
III	2 a 30	4 a 109
IV e V		
Idade (anos)	< 7	< 20
7 a 9	< 11	1 a 40
10 a 12	1 a 30	8 a 105
13 a 15	1 a 32	4 a 133

Tabela 16.35 Intervalos de referência para estrona nos adultos.*

Mulheres	Homens
Pré-menopausa	9 a 36 pg/mℓ
Folicular inicial: < 150 pg/mℓ	
Folicular tardia: 100 a 250 pg/mℓ	
Lútea: < 200 pg/mℓ	
Pós-menopausa: 3 a 32 pg/mℓ	

*18 anos e mais de idade.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Possivelmente na síndrome do ovário policístico, tumores produtores de androgênio ou tumores produtores de estrogênio
- Possivelmente aumentada no sangramento vaginal pós-menopausa, devido à conversão periférica dos esteroides androgênicos. Níveis elevados de estrona podem estar associa-dos a níveis aumentados de androgênios circulantes e sua conversão periférica subsequente.

Valores diminuídos

- Distúrbios herdados do metabolismo dos esteroides sexuais
- Feminização testicular.

❑ **Limitações**

- Variações diurnas significativas nos níveis plasmáticos
- A digoxina e os estrogênios aumentam os níveis plasmáticos.

ETILENOGLICOL*

❑ **Definição**

- Líquido não volátil, de sabor doce, inodoro e incolor, encontrado em anticongelantes, agentes refrigerantes, equipamento antigelo, fluido de freio, detergentes e tintas
- Outro nome: 1,2-etanediol
- Valores de referência: nenhum; valor limite limiar para exposição ocupacional: 100 mg/m3.

❑ **Uso**

- Anticongelante
- Agente amolecedor e estabilizador
- Solvente

❑ **Interpretação**

- A dose oral letal mínima para adultos é de aproximadamente 100 m l; é possível a ocorrência de toxicidade com concentrações séricas de > 250 mg/ℓ.

❑ **Limitações**

- O propilenoglicol, um composto semelhante usado em preparações farmacêuticas, é menos tóxico
- O etilenoglicol pode causar acidose metabólica grave com aumento do hiato aniônico e hiato osmolal
- O etilenoglicol é metabolizado a glicoaldeído, ácido glicólico, ácido glioxílico, ácido oxálico, ácido fórmico e dióxido de carbono. Esses ácidos podem interferir no teste de etilenoglicol e causar elevação de alguns imunoensaios para lactato/ácido láctico, triglicerídios
- Evitar tubos de separação de soro e géis (podem interferir nos resultados).

EXAMES PRÉ-NATAIS | PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE AMOSTRAS

AMNIOCENTESE*

❑ **Definição**

- Trata-se de um procedimento invasivo para obtenção de líquido amniótico que contém células descamadas do feto. Alguns exames bioquímicos podem ser realizados diretamente com o líquido amniótico; a maioria dos testes exige inicialmente uma cultura celular. Em geral, é realizada a partir de 15 semanas de gestação; estimativas recentes sobre o risco de perda fetal com o procedimento são baixas, da ordem de 0,06%. A cultura celular para análise cromossômica leva 5 a 7 dias; são necessários tempos ligeiramente mais prolongados de cultura para a obtenção de material para testes genéticos bioquímicos ou moleculares.

❑ **Uso**

- Fornece material fetal para teste cromossômico (citogenético), exames bioquímicos (dis-túrbios metabólicos/erros inatos do metabolismo) e teste molecular baseado no DNA para doença hereditária (p. ex., FC, X frágil).

❑ **Limitações**

- Não é realizada até o segundo trimestre, o que retarda qualquer decisão relativa ao término da gravidez.

AMOSTRA DE SANGUE FETAL (COLETA PERCUTÂNEA DE AMOSTRA DE SANGUE UMBILICAL, CORDOCENTESE)

❑ **Definição**

- Procedimento invasivo para obtenção de sangue fetal, geralmente realizado depois de 18 semanas de gestação. O risco procedural de perda fetal é de aproximadamente 1 a 2%.

❑ **Uso**

- Habitualmente realizado quando não é possível obter informações diagnósticas na am-niocentese, amostra de vilosidades coriônicas (AVC), ultrassonografia ou após resultado inconclusivo de um desses exames
- Fornece material fetal para análise cromossômica (citogenética), testes bioquímicos e teste baseado no DNA molecular para doença herdada
- Análise cromossômica mais rápida do que aquela obtida com amniocentese ou AVC, devido ao menor tempo de cultura necessário; por conseguinte, mostra-se útil para apresentações tardias
- Procedimento usado para avaliar isoimunização fetal (p. ex., fator rhesus, Kell), anemia, contagem de plaquetas, doença hemolítica e infecção (p. ex., toxoplasmose, rubéola ou CMV)
- Pode ser também usado para administrar medicamentos ao feto.

❑ **Limitações**

- Procedimento de maior risco em comparação com a amniocentese ou AVC, realizado em uma fase mais avançada da gestação, limitando as opções de interrupção da gravidez
- Não avalia defeitos do tubo neural.

AMOSTRA DE VILOSIDADES CORIÔNICAS*

❑ **Definição**

- Procedimento invasivo para a obtenção de tecido das vilosidades coriônicas, efetuado geralmente entre 10 e 12 semanas de gestação. Risco de perda fetal com o procedimento (maior do que com a amniocentese): aproximadamente 1%.

❑ **Uso**

- Fornece material placentário para análise cromossômica (citogenética), testes bioquí-micos (distúrbios metabólicos/erros inatos do metabolismo) e teste baseado no DNA molecular para doença hereditária (p. ex., fibrose cística, X frágil)
- A principal sobre a amniocentese é o período de tempo mais precoce para a sua realização, possibilitando o término da gestação no primeiro trimestre ou alívio mais rápido da ansiedade.

❑ **Limitações**

- Os resultados cromossômicos podem ser ambíguos, devido ao mosaicismo placentário limitado (linha cromossômica anormal limitada ao tecido placentário) em cerca de 2% dos casos, exigindo acompanhamento por amniocentese
- Deve-se evitar a contaminação com células maternas para um diagnóstico acurado base-ado nos cromossomos fetais, ensaio enzimático ou análise do DNA
- Não fornece material para triagem de defeitos do tubo neural.

BIOPSIA FETAL*

❑ **Definição**

- Procedimento invasivo para obter uma amostra de tecido fetal, como pele, músculo ou fígado.

❑ **Uso**

- Diagnóstico de distúrbios herdados específico, quando a mutação gênica não é conhecida
- Biopsia hepática para distúrbios metabólicos herdados específicos (p. ex., deficiência de ornitina transcarbamilase, deficiência de carbamoil fosfato sintetase, G6 PD [tipo 1a]) Biopsia de pele para distúrbios dermatológicos genéticos específicos (p. ex., epidermólise bolhosa)
- Biopsia de músculo para distrofia muscular de Duchenne.

❑ **Limitações**

- Procedimentos de alto risco com valor para um número limitado de distúrbios.

EXCREÇÃO DE IODO, URINA DE 24 H

❑ **Definição**

- O iodo é um componente essencial da T 4 e da T_3 e deve ser fornecido na dieta. O consumo inadequado de iodo leva a uma produção inadequada dos hormônios da tireoide, e todas as consequências da deficiência de iodo derivam do hipotireoidismo associado. Entretanto, o excesso de iodeto também pode causar disfunção da tireoide. O bócio constitui a manifestação mais óbvia de deficiência de iodo. Um baixo consumo de iodo leva a uma produção reduzida de T_4 e T_3, resultando em aumento da secreção de tireotropina (TSH), em uma tentativa de restaurar a produção normal de T_4 e T_3
- Valores de referência:
  - ▼ Grupos internacionais recomendam as seguintes concentrações urinárias medianas de iodo como melhor indicador isolado de nutrição de iodo nas populações:
    - Deficiência grave: 0 a 0,15 µmol/ℓ (0 a 19 µg/ℓ)
    - Deficiência moderada: 0,16 a 0,38 µmol/ℓ (20 a 49 µg/ℓ)
    - Deficiência leve: 0,40 a 0,78 µmol/ℓ (50 a 99 µg/ℓ)
    - Nutrição ideal de iodo: 0,79 a 1,56 µmol/ℓ (100 a 199 µg/ℓ)
    - Acima de um consumo adequado de iodo: 1,57 a 2,36 µmol/ℓ (200 a 299 µg/ℓ)
    - Consumo excessivo de iodo: 2,37 µmol/ℓ (300 µg/ℓ)
  - ▼ A faixa na qual a mediana se encontra é mais importante do que a concentração precisa.

❑ **Uso**

- Diagnóstico de disfunção transitória da tireoide e de hipertireoidismo induzido por iodo
- Indicador bioquímico para avaliação do estado do iodo
- Monitoramento da taxa de excreção de iodo como índice de terapia de reposição diária com iodo
- Correlação da carga corporal total de iodo com estudos de captação de I131 na avaliação da função da tireoide.

❑ **Interpretação**

Valores elevados

- Excesso nutricional
- Exposição recente a fármaco ou meios de contrate.

Valores diminuídos

- Deficiência nutricional

❑ **Limitações**

- Os níveis urinários de iodo são influenciados pelo sexo, idade, fatores socioculturais e dietéticos, interferências medicamentosas, localização geográfica e estação do ano
- Na maioria dos casos, fornece pouca informação útil sobre o estado do iodo a longo prazo do indivíduo, visto que os resultados obtidos refletem apenas o consumo nutricional de iodo
- A administração de meios de contraste à base de iodo e de fármacos contendo iodo, como a amiodarona, produzem resultados elevados
- O gadolínio em altas concentrações interfere na maioria dos testes com metais. Em caso de administração de meio de contraste contendo gadolínio, não se deve coletar a amostra durante 48 h
- As amostras congeladas algumas vezes resultam em valores falsamente baixos.

Leitura sugerida

International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. WHO. UNICEF. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A Guide for Programme Managers*, 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.

FÁRMACOS CARDIOVASCULARES (VER DIGOXINA)

❑ **Definição**

- Os fármacos cardiovasculares incluem os antiarrítmicos, o anticoagulante varfarina e os anti-hipertensivos, bem como o antagonista beta-adrenérgico, propranolol e a digoxina (ver p. 844)
- Valores terapêuticos normais: ver Tabela 16.36.

Tabela 16.36 Fármacos cardiovasculares.

Nome do fármaco		Usado para tratamento de	Nível terapêutico	Nível tóxico potencial*
Genérico	**Nome comercial**			
Antiarrítmicos				
Amiodarona	Cordarone	Arritmias supraventriculares e ventriculares†	1,5 a 2,5 µg/mℓ	≥ 3,0 µg/mℓ
Flecainida	Tambocor	Arritmias ventriculares	0,2 a 1,0 µg/mℓ [mínimo]	> 1,0 µg/mℓ
Lidocaína	Xylocaine	Arritmias ventriculares (também para prevenção)	1,4 a 6,0 µg/mℓ	> 6,0 µg/mℓ
Mexiletina	Mexitil	Arritmias	0,5 a 2,0 µg/mℓ [mínimo]	> 1,5 µg/mℓ
Procainamida (metabólito ativo: [NAPA])	Pronestyl	Arritmias supraventriculares e ventriculares	Procainamida: 4 a 10 µg/mℓ	
NAPA: 6 a 20 µg/mℓ	Procainamida: ≥ 12 µg/mℓ			
				NAPA: > 30 µg/mℓ
Quinidina	Duraquin	Arritmias supraventriculares e ventriculares	1,5 a 4,5 µg/mℓ	> 10,0 µg/mℓ
Verapamil (bloqueador dos canais de cálcio)	Calan	Disritmias supraventriculares, angina de peito e hipertensão	50 a 200 ng/mℓ [nível sérico máximo]	400 ng/mℓ [nível sérico máximo]
Anticoagulante				

Varfarina	Coumadin	Coagulação do sangue: o fármaco, um antagonista sintético da vitamina K, atua como anticoagulante[‡]	7 mg/dℓ	10 mg/dℓ
Anti-hipertensivos				
Diltiazem (bloqueador dos canais de cálcio)	Cardizem	Angina de peito e hipertensão[§]	40 a 200 ng/mℓ	
Nifedipino	Procardia	Angina de peito e hipertensão[¶]	25 a 100 ng/mℓ	> 100 ng/mℓ
Antagonista beta-adrenérgico				
Propranolol	Inderal	Arritmias e hipertensão	30 a 250 ng/mℓ	

*As concentrações tóxicas não foram estabelecidas.

†Monitorar os níveis de TSH e T_4 durante a terapia.

‡O tempo de protrombina é usado para avaliar a eficácia como RNI-alvo: 2,0 a 3,0. Considerar o tratamento com varfarina a longo prazo de baixa intensidade (RNI de 1,5 a 2,0) ou de intensidade padrão (RNI de 2 a 3) para pacientes com eventos idiopáticos.

§O efeito sobre as plaquetas pode aumentar o tempo de sangramento.

¶Diminuição da tolerância à glicose.

❑ Uso

- Tratamento de arritmias, hipertensão, coagulação sanguínea e angina
- A maioria desses fármacos não é rotineiramente monitorada, visto que os efeitos clínicos geralmente não se correlacionam com os níveis séricos ou plasmáticos. A digoxina e a procainamida representam exceções notáveis
- Nos casos em que há necessidade de determinar as concentrações, foram desenvolvidos procedimentos específicos de cromatografia gasosa e HPLC (p. ex., procainamida/N-acetilprocainamida [NAPA], quinidina, mexiletina, diltiazem, verapamil, amiodarona e metabólito, varfarina). Os limites de quantificação variam de acordo com o fármaco e a metodologia empregada
- Dispõe-se de imunoensaios (p. ex., FPIA) para a procainamida e a quinidina
- Além disso, a lidocaína, o diltiazem, o verapamil e a quinidina são qualitativamente detectáveis na urina com simples extração de fase sólida ou líquido-líquido alcalina, seguida de análise por CG/EM. Os limites de detecção variam de 50 a 250 ng/mℓ.

❑ Interpretação

- A rifampicina pode diminuir as concentrações séricas de verapamil.

❑ Limitações

- No caso da procainamida, as células devem ser separadas do plasma o mais rápido pos-sível para evitar a perda do fármaco durante o armazenamento
- As amostras hemolisadas são inaceitáveis.

FATOR DE CRESCIMENTO INSULINOSSÍMILE-I (IGF-I)

❑ Definição

- O IGF-I é secretado pelo hipotálamo; a sua liberação é mediada pelo hormônio do cres-cimento (GH) em muitos tecidos, especialmente os hepatócitos. Trata-se de uma cadeia polipeptídica simples de 70 resíduos de aminoácidos, com massa molecular de 7.649 Da. É estruturalmente homólogo ao IGF-II e à insulina. O IGF-I circula principalmente em um complexo terciário de alto peso molecular com a proteína de ligação

do IGF 3 (IGFBP-3) e subunidade acidolábil. Os níveis plasmáticos de IGF-I são pouco detectáveis ao nascimento, exibem uma elevação gradual durante a infância, alcançam um pico no meio da puberdade, até aproximadamente 40 anos de idade e, em seguida, declinam gradualmente. Os níveis plasmáticos maternos aumentam durante a gravidez

- Valores de referência: ver Tabela 16.37; 0 a 7 dias: < 26 ng/mℓ 8 a 15 dias: < 41 ng/mℓ.

❑ Uso

- Diagnóstico de acromegalia e deficiência hipofisária; preferível ao GH, visto que é cons-tante após a ingestão de alimento e durante o dia
- Ajuda a determinar a dose ideal de GH
- Triagem de outros distúrbios do crescimento
- Avaliação do estado nutricional
- Monitoramento da eficiência da repleção nutricional; indicador mais sensível do que a pré-albumina, índice de transferrina ou proteína de ligação do retinol.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Acromegalia e gigantismo
- Gravidez (2 a 3 vezes os valores de mulheres não grávidas).

Valores diminuídos

- Deficiência hipofisária
- Nanismo de Laron
- Anorexia ou desnutrição
- Doença aguda
- Insuficiência hepática
- Hipotireoidismo
- DM
- Envelhecimento normal

Tabela 16.37 Valores de referência do IGF-I.

Idade (anos)	Faixa central de 95%
16 dias a 1 ano	55 a 327
2	51 a 303
3	49 a 289
4	49 a 283
5	50 a 286
6	52 a 297
7	57 a 316
8	64 a 345
9	74 a 388
10	88 a 452
11	111 a 551
12	143 a 693

13	183 a 850
14	220 a 972
15	237 a 996
16	226 a 903
17	193 a 731
18	163 a 584
19	141 a 483
20	127 a 424
21 a 25	116 a 358
26 a 30	117 a 329
31 a 35	115 a 307
36 a 40	109 a 284
41 a 45	101 a 267
46 a 50	94 a 252
51 a 55	87 a 238
56 a 60	81 a 225
61 a 65	75 a 212
66 a 70	69 a 200
71 a 75	64 a 188
76 a 80	59 a 177
81 a 85	55 a 166

FATOR DE CRESCIMENTO INSULINOSSÍMILE-II

❑ Definição

- O IGF-II é um peptídio de 67 aminoácidos, de 7,5 kDa, que se acredita seja mediador de algumas das ações do hormônio do crescimento (GH). O IGF-II é estruturalmente homólogo ao IGF-I e à proinsulina; é secretado pelo fígado e por outros tecidos, e acredita-se que exerça ações mitogênicas e metabólicas nos locais de síntese ou próximo a eles. O IGF-II também aparece na circulação periférica, onde circula principalmente em um complexo terciário de alto peso molecular com a proteína de ligação do IGF 3 (IGFBP-3) e a subunidade acidolábil. A proporção de IGF-II não ligado na circulação foi estimada em > 5%. Os níveis plasmáticos de IGF-II dependem de níveis adequados de GH e de outros fatores, incluindo nutrição adequada. As ações do IGF-II são mediadas pela sua ligação a receptores específicos de superfície celular. Embora sua função fisiológica específica ainda não tenha sido definida, foi postulada que a inter-relação do IGF-I e do IGF-II com os diferentes receptores de superfície celular e as proteínas de ligação circulantes modula o crescimento dos tecidos
- Valores de referência:
  - Criança, pré-puberal: 334 a 642 ng/mℓ
  - Criança, puberal: 245 a 737 ng/mℓ
  - Adulto: 288 a 736 ng/mℓ

- Deficiência de GH: 51 a 299 ng/mℓ

Uso

- O IGF-II é um adjuvante do IGF-I na avaliação clínica dos distúrbios relacionados com o GH.

Interpretação

Valores elevados

- Hipoglicemia associada a tumores não células das ilhotas
- Hepatoma
- Tumor de Wilms

Valores diminuídos

- Deficiência de GH.

FATOR REUMATOIDE

Definição

- O fator reumatoide (FR) é uma imunoglobulina presente no soro de 50 a 95% dos adul-tos com AR. Aparece no soro e no líquido sinovial dentro de vários meses após o início da AR e permanece por vários anos após a terapia. Os autoanticorpos são habitualmente da classe IgM, embora cerca de 15% dos casos de AR exibam a classe IgG. A maioria dos métodos só detecta a classe IgM
- Valores de referência: < 20 UI/mℓ.

Uso

- Auxílio no diagnóstico de AR, especialmente quando o diagnóstico clínico é difícil.

Interpretação

Valores elevados

- Hepatite crônica
- Infecções virais crônicas
- Cirrose
- Dermatomiosite
- Mononucleose infecciosa
- Leishmaniose
- Hanseníase
- Malária
- AR
- Sarcoidose
- Esclerodermia
- Síndrome de Sjögren
- LES
- Sífilis
- TB
- Macroglobulinemia de Waldenström

Limitações

- O FR não é um achado isolado da AR e pode ser encontrado em diversas doenças do tecido conjuntivo e

inflamatórias, incluindo mononucleose infecciosa, LES, esclerodermia e hepatite

- Os pacientes idosos podem apresentar valores mais elevados
- A transfusão recente de sangue, as múltiplas vacinações ou transfusões ou um complemento inadequadamente ativado podem afetar os resultados
- O soro com crioglobulina ou níveis elevados de lipídios podem produzir resultados falso-positivos.

FATOR V DE LEIDEN, ANÁLISE MOLECULAR

❑ Definição

- O fator V de Leiden resulta de uma mutação *R506Q* no gene F5 que codifica o fator V e está associado a um risco aumentado de trombofilia (OMIM# 188050). A heterozigosidade para a mutação *R506Q* do fator V de Leiden está associada a uma resistência à proteína C ativada e a um aumento de cinco a dez vezes no risco de trombose venosa. A homozigosidade para essa mutação está associada a uma resistência à PCA e a um aumento de aproximadamente 80 vezes no risco de trombose venosa. Outros fatores podem aumentar ainda mais o risco de trombose
- Valores de referência: negativo ou ausência de mutação.

❑ Uso

- O teste do fator V de Leiden deve ser realizado nos seguintes casos:
  - Primeira ocorrência de tromboembolia venosa (TEV) antes dos 50 anos de idade
  - Primeira TEV não provocada em qualquer idade
  - História de TEV recorrente
  - Trombose venosa em locais incomuns (p. ex., veias cerebrais, mesentéricas, porta e hepáticas)
  - TEV durante a gravidez ou puerpério
  - TEV associada ao uso de anovulatórios orais ou terapia de reposição hormonal
  - Primeira TEV em um indivíduo com parente de primeiro grau com TEV antes dos 50 anos
  - Mulheres com perda fetal inexplicada ocorrendo depois de 10 semanas de gestação
- O teste do fator de Leiden pode ser considerado nos seguintes casos:
  - Mulheres com pré-eclâmpsia grave inexplicada, descolamento prematuro da placenta ou feto com retardo de crescimento intrauterino
  - Primeira TEV relacionada com o uso de tamoxifeno ou outros moduladores seletivos dos receptores de estrogênio
  - Mulheres fumantes de menos de 50 anos de idade com infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico
  - Indivíduos com mais de 50 anos de idade com primeira TEV provocada, na ausência de neoplasia maligna ou dispositivo intravascular
  - Parentes adultos assintomáticos de probando com fator V de Leiden, especialmente aqueles com forte história familiar de TEV em idade jovem
  - Mulheres assintomáticas parentes de probandos com trombofilia estabelecida por fator V de Leiden que estão grávidas ou que estão considerando uma gravidez ou o uso de anovulatórios orais
  - Mulheres com aborto inexplicado recorrente no primeiro trimestre de gestação, com ou sem perda fetal no segundo ou terceiro trimestre
  - Crianças com trombose arterial.

❑ Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfu-são sanguínea, transplante de medula óssea ou variações de sequências raras

- Mutações do gene F5 diferentes de R506Q não são avaliadas por esse ensaio.

FATOR VIII (FATOR ANTI-HEMOFÍLICO)

❑ Definição

- O fator VIII** é sintetizado no fígado e nas células endoteliais de outros órgãos, incluin-do o baço, que desempenha importante papel na síntese desse fator. Não é afetado pela insuficiência hepática, nem pela deficiência de vitamina K
- Trata-se do principal cofator na via intrínseca da coagulação, que atua como substrato para proteólise pelo complexo da proteína C/proteína S
- O TP (RNI) não é afetado pela deficiência de fator VIII
- A maioria dos laboratórios emprega um ensaio coagulante específico para medir o fator VIII
    - Dispõe-se também de ensaios cromogênicos
    - Os ensaios imunológicos determinam o antígeno do fator VIII. O antígeno é compatível com a atividade na maioria dos casos, mas pode estar normal ocasionalmente em pacientes com defeito funcional da molécula
- Valores de referência: 70 a 150%.

❑ Uso

- O fator VIII purificado ou recombinante é usado terapeuticamente para pacientes com hemofilia A
- Ensaios imunológicos para o fator VIII podem ser úteis para o diagnóstico da doença de von Willebrand, porém não são necessários para o diagnóstico da maioria dos casos de hemofilia.

❑ Interpretação

Valores diminuídos

- Se o fator VIII diminuir abaixo de 40%, o TTP torna-se prolongado. Quando houver inibidor do fator VIII, o TTP permanece prolongado mesmo após a infusão terapêutica de fator VIII; a mistura do plasma do paciente com plasma normal em proporção de 1:1 não corrige o TTP prolongado nem aumenta o baixo nível original de fator VIII. Uma metodologia específica pode expressar o título do inibidor em Unidades Inibitórias Bethesda
- Distúrbios congênitos
    - Hemofilia A: deficiência habitualmente grave em portadores do sexo masculino e diminuição geralmente leve em algumas mulheres portadoras do gene da hemofilia
    - Doença de von Willebrand (ver p. 998): especialmente quando moderada a grave; ainda mais em indivíduos com tipo sanguíneo B
- Distúrbios adquiridos
    - Autoanticorpos antifator VIII adquiridos em indivíduos previamente não afetados
    - Aloanticorpos antifator VIII adquiridos em pacientes com hemofilia A tratados com múltiplas infusões de fator VIII
    - coagulação intravascular disseminada e fibrinólise patológica.

Valores elevados

- Reagente de fase aguda (condições inflamatórias agudas)
- Gravidez e uso de anovulatórios orais
- Quando acentuadamente elevado, pode predispor ao tromboembolismo.

FATOR XI

❑ **Definição**

- O fator XI é sintetizado no fígado e nos megacariócitos e ativado pelo fator XIIa e pela trombina, o ativador preferido na superfície das plaquetas. Por sua vez, o fator XI ativa os fatores XII e IX na via intrínseca. Ele não é afetado por antagonistas da vitamina K
- Valores de referência: 60 a 120%.

❑ **Uso**

- Para o diagnóstico da deficiência de fator XI, é necessário realizar um ensaio funcional específico para quantificar o fator.

❑ **Interpretação**

- Se o fator XI estiver diminuído para < 20 a 25%, o TTP, mas não o TP, estará prolongado. Um TTP normal não exclui a possibilidade de deficiência leve de fator XI
- Inibidores anticorpos desenvolvem-se de modo relativamente frequente em consequên-cia da terapia de reposição em pacientes com deficiência de fator XI
- Os valores diminuídos são característicos de pacientes com deficiência de fator XI. Va-lores baixos adquiridos são observados na doença hepática grave e na coagulação intra-vascular disseminada
- Recentemente, foi constatado que os níveis elevados de fator XI constituem um fator de risco para tromboembolismo venoso.

FATOR XII (FATOR DE HAGEMAN)

❑ **Definição**

- O fator XII é sintetizado no fígado. Circula em uma forma ativa. É ativado pelo coláge-no, por membranas basais que sofreram ruptura e plaquetas ativadas, bem como pelo cininogênio de alto peso molecular e pré-calicreína, juntamente com fator XI. Não é afetado por antagonistas da vitamina K
- Valores de referência: 60 a 150%.

❑ **Uso**

- É necessário um ensaio específico do fator para o diagnóstico da deficiência de fator XII e para diferenciar a anomalia da deficiência do fator XI ou de outras deficiências de fatores que iniciam a via intrínseca.

❑ **Interpretação**

- O TTP, mas não o TP, está prolongado na deficiência grave
- A população asiática apresenta níveis mais baixos de fator XII do que os brancos (em média, 44%)
- Os níveis de fator XII estão diminuídos no recém-nascido; alcançam os valores do adul-to com 2 semanas de idade
- Os níveis de fator XII estão aumentados na gravidez.

❑ **Limitação**

- O fator XIII pode ser artificialmente diminuído pela presença de AL.

FATOR XIII

❑ **Definição**

- O fator XIII é sintetizado no fígado e também está presente em altas concentrações nas plaquetas. Ele é

uma proenzima transglutaminase plasmática ativada pela trombina quando houver cálcio. Promove a estabilidade do coágulo, formando ligações covalentes intermoleculares entre monômeros de fibrina

- Valores de referência: expresso qualitativamente como normal ou diminuído; a quanti-ficação é realizada em laboratórios de pesquisa.

❑ Uso

- Os fatores do fator XIII estão diminuídos na deficiência de fator XIII, que pode ser herdada ou adquirida.

❑ Interpretação

Valores diminuídos

- Deficiência herdada
- LMA
- Doença hepática
- Associação à hipofibrinogenemia em complicações obstétricas, como DIVC
- Presença de inibidores circulantes.

FERRITINA

❑ Definição

- A ferritina é a proteína de armazenamento celular do ferro, em que 1 ng de ferritina por ml indica uma reserva de ferro total de 10 mg. Trata-se de uma enorme proteína de 24 subunidades (440 kDa), constituída de cadeias leves e pesadas, com a capacidade de armazenar até 4.500 átomos de ferro. A ferritina é um reagente de fase aguda que, juntamente com a transferrina e seu receptor, coordena a defesa celular contra o estresse oxidativo e a inflamação. A ferritina medida clinicamente no plasma é habitualmente a apoferritina, uma molécula que não contém ferro
- Valores de referência:
  - Homens: 23 a 336 ng/mℓ (em pacientes com reservas normais de ferro, deve ser > 30 ng/mℓ)
  - Mulheres: 11 a 306 ng/mℓ

❑ Uso

- Previsão e monitoramento da deficiência de ferro
- Determinação da resposta à terapia com ferro ou adesão do paciente ao tratamento
- Diferenciação entre deficiência de ferro e doença crônica como causa de anemia
- Monitoramento do estado do ferro em pacientes com doença renal crônica, com ou sem diálise
- Detecção dos estados de sobrecarga de ferro e monitoramento da taxa de acúmulo de ferro e resposta à terapia de depleção de ferro
- Estudos populacionais dos níveis de ferro e resposta a suplementos de ferro.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Doença hepática aguda e crônica
- Alcoolismo (declina durante a abstinência)
- Neoplasias malignas (p. ex., leucemia, doença de Hodgkin)
- Infecção e inflamação (p. ex., artrite)
- Hipertireoidismo, doença de Gaucher, infarto agudo do miocárdio
- Sobrecarga de ferro (p. ex., hemossiderose, hemocromatose idiopática)
- Anemias diferentes da anemia ferropriva (p. ex., megaloblástica, hemolítica, sideroblás-tica, talassemia

major e minor, esferocitose, porfiria cutânea tardia)

- Carcinoma de células renais, devido a hemorragia dentro do tumor
- Doença renal terminal; não são raros valores ≥ 1.000 µg/ℓ. Valores de < 200 µg/ℓ são específicos de deficiência de ferro nesses pacientes.

Valores diminuídos

- Deficiência de ferro
- Hemodiálise

❑ Limitações

- Em condições hepáticas, malignas e inflamatórias, os níveis de ferritina podem estar normais. Nesses casos, pode-se utilizar a coloração da medula óssea para ferro para excluir a deficiência de ferro
- A saturação da transferrina é muito sensível para detectar a sobrecarga de ferro precoce na hemocromatose; a ferritina sérica é usada para confirmar o diagnóstico e como indicação para realizar uma biopsia hepática. Razão entre ferritina sérica (em ng/mℓ) e ALT (em UI/ℓ) > 10 em pacientes com talassemia que apresentam sobrecarga de ferro, porém razão média de ≤ 2 na hepatite viral; o valor diminui com a terapia bem-sucedida com quelantes do ferro
- Aumenta com a idade, é maior nos homens do que nas mulheres, em mulheres que fazem uso de anovulatórios orais e em indivíduos que consomem carne vermelha, em comparação com vegetarianos.

FERRO

❑ Definição

- O ferro (Fe) é encontrado no corpo de muitas maneiras: como hemoglobina nos eritró-citos circulantes e eritroblastos em desenvolvimento, proteínas contendo ferro, como mioglobina e citocromos, e ligado à transferrina e armazenamento na forma de ferritina e hemossiderina. A homeostasia do ferro é regulada estritamente em nível de sua absorção intestinal e liberação dos macrófagos. O nível sérico de ferro reflete o Fe^{3+} ligado à transferrina, e não a Hb livre no soro
- Valores de referência:
  - Mulheres: 28 a 170 µg/dℓ
  - Homens: 45 a 182 µg/dℓ

❑ Uso

- Diagnóstico de perda de sangue
- Diagnóstico diferencial de anemias
- Diagnóstico de hemocromatose e hemossiderose
- Avaliação da deficiência de ferro; deve ser sempre medido com a TIBC
- Diagnóstico de toxicidade aguda do ferro, especialmente em crianças
- Avaliação da talassemia e anemia sideroblástica
- Monitoramento da resposta ao tratamento da anemia.

Valores elevados

- Hemocromatose idiopática
- Hemossiderose em consequência do aporte excessivo de ferro (p. ex., transfusões sanguí-neas repetidas, ferroterapia, vitaminas contendo ferro) (pode alcançar > 300 µg/dℓ)
- Formação diminuída de eritrócitos (p. ex., talassemia, anemia por deficiência de pirido-xina, AP em recidiva)
- Destruição aumentada dos eritrócitos (p. ex., anemias hemolíticas)

- Lesão hepática aguda (o grau de elevação segue paralelamente a quantidade de necrose hepática) (pode alcançar > 1.000 μg/dℓ); alguns casos de doença hepática crônica
- Anovulatórios orais contendo progesterona (pode ser > 200μg/dℓ) e gravidez
- Elevação pré-menstrual de 10 a 30%
- Toxicidade aguda do ferro; a razão ferro sérico-TIBC não é útil para esse diagnóstico
- Transfusões repetidas
- Intoxicação por chumbo
- Hepatite aguda
- Deficiência de vitamina B_6.

Valores diminuídos

- Anemia ferropriva
- Anemias normocrômicas (normocíticas ou microcíticas) da infecção e doenças crônicas (p. ex., neoplasias, doenças ativas do colágeno)
- Infecção aguda e crônica
- Carcinoma
- Hipotireoidismo
- Estado pós-operatório e *kwashiorkor*
- Nefrose (devido à perda de proteína de ligação do ferro na urina)
- AP no início da remissão
- Menstruação (diminuição de 10 a 30%).

❑ Limitações

- O ferro sérico não é confiável como principal teste para identificação da deficiência de ferro ou triagem para hemocromatose e outras doenças de sobrecarga de ferro. Para essas situações, são recomendadas a determinação da TIBC, porcentagem de saturação da transferrina e ensaio da ferritina
- Variação diurna – valores normais no meio da manhã, baixos valores no final da tarde, valores muito baixos (aproximadamente 10 μg/dℓ) perto de meia-noite. A variação diurna desaparece com níveis < 45 μg/dℓ
- A administração de ferrodextrana produz elevação durante várias semanas (podendo alcançar > 1.000 μg/dℓ)
- O uso de anovulatórios orais eleva os valores do ferro e/ou da capacidade total de ligação do ferro
- Não é recomendado para pacientes submetidos a tratamento com desferroxamina ou outros compostos quelantes do ferro
- A ingestão de ferro (incluindo vitaminas enriquecidas com ferro ou suplementos) pode causar níveis elevados transitórios de ferro.

FERRO, CAPACIDADE TOTAL DE LIGAÇÃO (TIBC)

❑ Definição

- A TIBC mede a capacidade do sangue de ligação do ferro à transferrina (TRF). Um miligrama de TRF liga-se a 1,25 μg de ferro, e, por conseguinte, um nível sérico de TRF de 300 mg/dℓ é igual a uma TIBC de (300 × 1,25) 375 μg/dℓ. A TIBC representa uma maneira indireta de avaliar o nível de TRF. Correlaciona-se com a TRF sérica, porém a relação não é linear na ampla faixa de valores da TRF e é rompida em doenças que afe-tam a capacidade de ligação da transferrina e as proteínas de ligação do ferro. A TIBC não deve ser confundida com a capacidade não saturada de ligação do ferro (UIBC), em que UIBC = TIBC menos ferro sérico (μg/dℓ)

- Valores de referência: 255 a 450 μg/dℓ.

❑ Uso

- Diagnóstico diferencial das anemias
- Deve ser sempre realizada quando se determina o nível sérico de ferro para calcular a porcentagem de saturação para diagnóstico da deficiência de ferro
- Triagem para sobrecarga de ferro
- Hepatite aguda
- Final da gravidez.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Deficiência de ferro
- Perda aguda e crônica de sangue
- Lesão hepática aguda
- Final da gravidez
- Contraceptivos contendo progesterona.

Valores diminuídos

- Hemocromatose
- Cirrose hepática
- Talassemia
- Anemias da infecção e doenças crônicas (p. ex., uremia, AR, algumas neoplasias)
- Nefrose
- Hipertireoidismo.

❑ Limitações

- Os estrogênios e os anovulatórios orais aumentam os níveis de TIBC
- A asparaginase, o cloranfenicol, a corticotropina, a cortisona e a testosterona diminuem os níveis de TIBC.

FERRO, SATURAÇÃO

❑ Definição

- Essa medida representa a quantidade de locais de ligação do ferro ocupados. A saturação do ferro constitui um melhor índice das reservas de ferro do que os níveis séricos de ferro isoladamente. A saturação do ferro é calculada da seguinte maneira:
  - % saturação = ferro sérico/TIBC × 100
- Valores de referência: 20 a 50%.

❑ Uso

- Diagnóstico diferencial das anemias
- Triagem para hemocromatose hereditária

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hemocromatose
- Hemossiderose

- Talassemia
- Anovulatórios orais (≤ 75%)
- Ingestão de ferro (≤ 100%)
- A administração de ferrodextrana provoca elevação durante várias semanas (podendo ser de > 100%)
- Deficiência de vitamina B6
- Anemias aplásicas.

Valores diminuídos

- Anemia ferropriva (habitualmente < 10% na deficiência estabelecida)
- Anemias da infecção e doenças crônicas (p. ex., uremia, AR, algumas neoplasias)
- Neoplasia maligna do estômago e do intestino delgado.

FIBRINOGÊNIO (FATOR I)

❑ Definição

- O fibrinogênio é uma glicoproteína sintetizada no fígado. É modificado pela trombina, transformando-se em coágulo visível de fibrina. Trata-se também de um reagente de fase aguda
- Valores de referência: 150 a 400 mg/dℓ (o mais abundante dos fatores da coagulação circulantes).

❑ Uso

- Esse teste detecta níveis diminuídos ou anormais de fibrinogênio
- Pode ser usado para determinar a gravidade e a evolução da coagulação intravascular disseminada, realizando determinações seriadas
- Devido à elevação inicial do fibrinogênio, a sua determinação não é útil no *diagnóstico* de coagulação intravascular disseminada.

❑ Interpretação

- A deficiência grave de fibrinogênio pode prolongar o TP, o TTP e o TT.

Valores elevados**

- Processos inflamatórios/infecciosos agudos
- Câncer
- Gravidez e uso de anovulatórios orais
- Idade avançada
- Coagulação intravascular disseminada precoce

Valores diminuídos

- Afibrinogenemia congênita ou hipofibrinogenemia
- Disfibrinogenemia (congênita ou adquirida)
- Coagulação intravascular disseminada e fibrinólise patológica. O fibrinogênio é consu-mido após elevação inicial como reagente de fase aguda
- Doença hepática muito avançada.

❑ Limitações

Pré-analíticas

- Amostras coaguladas ou aquelas obtidas com anticoagulante incorreto
- Tubos de ensaio inadequadamente preenchidos
- Sangue inadequadamente conservado

- Sangue hiperlipidêmico, ictérico ou hemolisado
- Ht > 55%

FIBRINOGÊNIO, PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO (PDFs)

❑ Definição

- Os PDFs representam fragmentos D e E, os principais produtos de degradação do fibri-nogênio e da fibrina. Os PDFs não distinguem entre fibrinólise, fibrinogenólise (o efeito da fibrinólise patológica ou terapêutica) ou efeito combinado de fibrinólise mais produção de trombina, conforme observado na coagulação intravascular disseminada
- Valores de referência: < 10μg/mℓ.

❑ Uso

- Os PDFs, como são determinados na maioria dos laboratórios, constituem um teste semiquantitativo simples e rápido, baseado em látex
- Juntamente com outros ensaios, os PDFs são usados para o diagnóstico de fibrinólise ativada ou coagulação intravascular disseminada em casos suspeitos.

❑ Interpretação

- Causas de resultados aumentados:
  - Fibrinólise patológica e terapêutica
  - Coagulação intravascular disseminada
  - Tromboembolismo venoso e embolia pulmonar
  - Infarto do miocárdio
  - Traumatismo e cirurgia
  - Câncer disseminado
  - Complicações da gravidez
  - Pequeno aumento com exercício, doença hepática grave.

❑ Limitações

- Em virtude de sua sensibilidade bastante limitada, os PDFs podem não estar elevados quando houver coágulos isolados, conforme observado na trombose venosa profunda ou na embolia pulmonar. Nessas situações, recomenda-se um ensaio sensível de dímero D
- O próprio ensaio, quando realizado em soro obtido de sangue firmemente coagulado (os tubos de ensaio contêm um potente veneno coagulante). Se o sangue for coletado em tubos contendo anticoagulante, o ensaio torna-se inválido (foram desenvolvidos testes mais recentes que utilizam plasma)
- Quando houver fator reumatoide, os resultados podem ser falsamente elevados.

FIBRONECTINA, FETAL (FNf)

❑ Definição

- Essa proteína localiza-se na interface coriodecidual, entre as membranas fetais e o re-vestimento do útero. Atua como um tipo de “cola” que liga o feto à mãe. O teste da FNf mede a proteína “extravasada” através do colo do útero para a vagina nos estágios finais da gravidez, quando o feto se prepara para o processo do nascimento
- Valores de referência: negativo.

❑ Uso

- Para prever o risco de parto prematuro em pacientes sintomáticas, visto que a identifi-cação de mulheres com contrações prematuras que irão ter parto prematuro constitui um processo inexato
- Para identificar mulheres assintomáticas, habitualmente dentro de um grupo de alto risco (p. ex., parto prematuro anterior, gestação múltipla), que têm maior tendência a parto prematuro.

❑ Interpretação

Valores elevados (positivos)

- Até 40% das mulheres com sinais e sintomas de parto nos 7 dias seguintes
- Uma mulher cujo teste foi realizado com 24 semanas tem uma probabilidade quase 60 vezes maior de dar à luz nas 4 semanas seguintes, em comparação com uma mulher com teste normal de fibronectina fetal realizado entre a 22ª e a 24ª semanas de gravidez. O teste detecta quase dois terços dos nascimentos prematuros que ocorrem antes de 28 semanas.

Valores diminuídos (negativos)

- 99,5% das mulheres com sinais e sintomas não darão a luz nos 7 dias seguintes
- Menos de 1% das mulheres com fatores de risco identificados irão dar à luz antes de 28 semanas se o resultado da fibronectina fetal for normal na 22ª a 24ª semanas.

❑ Limitações

- Os resultados da FNf não devem ser interpretados como evidência absoluta da exis-tência ou não de um processo que levará ao parto dentro de < 14 dias após a coleta de amostra em mulheres sintomáticas ou parto dentro de ≤ 34 semanas, 6 dias em mulheres assintomáticas avaliadas entre 22 semanas e 30 semanas e 6 dias de gestação
- Pode-se obter um resultado positivo rápido da FNf em pacientes que sofreram ruptura do colo do útero causada, não exclusivamente, por eventos como relação sexual, exame digital ou ultrassonografia com sonda vaginal
- O resultado rápido da FNf sempre deve ser usado em associação a informações obtidas da avaliação clínica da paciente e outros exames complementares, como exame de cultura microbiológica cervical, avaliação da atividade uterina e avaliação de outros fatores de risco
- O ensaio tem sido otimizado com amostras obtidas da parte posterior do fórnice da vagina ou região ectocervical do óstio externo do colo do útero. Amostras obtidas de outros locais não devem ser usadas
- Não foi excluída a interferência de duchas, leucócitos, hemácias, bactérias e bilirrubina
- A manipulação do colo do útero pode levar a resultados falso-positivos. As amostras devem ser obtidas antes do exame ou manipulação digital do colo do útero
- É preciso ter cautela para não contaminar o *swab* ou as secreções cervicovaginais com lubrificantes, sabão ou desinfetante (p. ex., lubrificante K-Y Jelly®, desinfetante iodo-povidona creme). Essas substâncias podem interferir na absorção da amostra pelo *swab*
- Não se deve realizar o teste da FNf em pacientes com descolamento da placenta suspeito ou reconhecido, placenta prévia ou sangramento vaginal moderado ou macroscópico.

FIBROSE CÍSTICA, TESTE PARA MUTAÇÃO DA

❑ Definição

- O ensaio para FC identifica mutações no gene do regulador da condutância transmem-brana da fibrose cística (*CFTR*). Até o momento, foram identificadas mais de 1.700 mutações para a FC (OMIM# 219700). As diretrizes atuais, revisadas pelo American College of Medical Genetics (ACMG) em 2004, recomendam um painel de 23 mutações para triagem de rotina. A triagem para FC também pode identificar

as variantes 5T/7T/9T no gene CFTR. A análise completa do gene CFTR por sequenciamento do DNA é adequada para pacientes com diagnóstico clínico compatível com FC, pacientes com história familiar de FC, homens com ausência bilateral congênita do ducto deferente ou recém-nascidos com resultado positivo na triagem, quando o teste de mutação utilizando o painel padrão de 23 mutações fornece um resultado negativo

- Valores de referência: negativo ou nenhuma mutação detectada.

❑ Uso

- Exame complementar confirmatório
- Teste para o estado de portador (identificação de heterozigotos)
- Diagnóstico pré-natal
- Os testes disponíveis podem ser agrupados em:
  - Testes para análise de mutações específicas
    - Painel de 23 mutações recomendado pelo ACMG, em 200
    - Painéis que testam mais de 23 mutações
    - O teste reflexo para a variante poli T (5T/7T/9T), uma série de bases de timidina localizadas no íntron 8, é recomendado para indivíduos portadores da mutação *R117 H* ou para homens adultos que estão sendo avaliados para ausência congênita do ducto deferente (ACDD). Acredita-se que a variante 5T diminua a eficiência de *splicing* do íntron 8
  - Análise de sequência: Análise de toda região de codificação, limites íntron-éxon promotores e regiões intrônicas específicas – teste para a identificação de alelos mutantes raros
  - Análise de deleção: por MLPA (amplificação de sondas múltiplas dependentes de ligação) ou outro método molecular
  - O sequenciamento de próxima geração representa uma integração da triagem do estado de portador e exame complementar em um exame laboratorial. A diferenciação entre triagem para FC e exame complementar para FC é efetuada durante a análise do *software*. O *software* para triagem da FC possibilita a visualização dos resultados de sequenciamento, de acordo com um painel predeterminado de mutações CFTR clinicamente relevantes. O *software* para diagnóstico de FC possibilita a visualização de todas as variantes encontradas dentro do gene CFTR. A complexidade da interpretação dos resultados é muito maior para o exame complementar do que para o teste de triagem do estado de portador.

❑ Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfu-são sanguínea, transplante de medula óssea ou variações de sequências raras.

FOLATO, SORO E ERITRÓCITOS

❑ Definição

- O folato refere-se a todos os derivados do ácido fólico. O folato é uma vitamina essencial encontrada em uma ampla variedade de alimentos, como vegetais de folhas escuras, frutas cítricas, levedura, feijões, ovos e leite. O folato é vital para o crescimento normal das células e a síntese do DNA. A deficiência de folato pode resultar em anemia mega-loblástica e, por fim, em graves problemas neurológicos. Os níveis de folato tanto no soro quanto nos eritrócitos são usados para avaliar o estado do folato. O nível sérico de folato é um indicador de ingestão recente de folato. O folato eritrocitário é um melhor indicador das reservas de folato a longo prazo. Baixos níveis de folato eritrocitário podem indicar deficiência prolongada de folato. Outro nome: vitamina B_9
- Valores de referência:

- Folato sérico: > 6,5 ng/mℓ
- Folato eritrocitário: 280 a 903 ng/mℓ

Uso

- Avaliação da deficiência de folato.

Interpretação

Valores elevados

- Síndrome da alça cega
- Dieta vegetariana
- Doença intestinal distal e do intestino delgado
- AP

Valores diminuídos

- Deficiência de folato não tratada, associada a anemia megaloblástica
- Hipertireoidismo infantil
- Alcoolismo
- Desnutrição
- Escorbuto
- Doença hepática
- Deficiência de vitamina B12
- Excesso nutricional de aminoácidos
- Hemodiálise crônica
- Doença celíaca
- Distúrbios do metabolismo da glutationa
- Anemia sideroblástica
- Gravidez
- Doença de Whipple
- Amiloidose

Limitações

- O folato sérico é um teste relativamente inespecífico. Podem ser observados baixos ní-veis séricos de folato na ausência de deficiência, e podem ocorrer níveis normais em pacientes com anemia macrocítica, demência, transtornos neuropsiquiátricos e distúrbios da gravidez
- Pacientes com baixo nível de folato eritrocitário ou com anemia megaloblástica devem ser avaliados para a deficiência de vitamina B_{12}. Para diferenciar a deficiência de vita-mina B_{12} da deficiência de folato, a determinação da homocisteína (HCS) e do ácido metilmalônico (AMM) irá ajudar. Na deficiência de vitamina B_{12}, tanto a HCS quanto o AMM estão elevados, ao passo que, na deficiência de folato, apenas os níveis de HCS estão elevados.

FOSFATASE ÁCIDA

Definição

- A fosfatase ácida é uma enzima hidrolítica secretada por várias células, que tem cinco isoenzimas. A maior quantidade de fosfatase ácida por grama de tecido é encontrada no sêmen (próstata); a enzima também pode ser detectada no osso, fígado, baço, rim, eritrócitos e plaquetas. O teste da fosfatase ácida também é conhecido como fosfatase ácida prostática (PAP), teste da fosfatase ácida sérica e teste de fosfatase ácida

resistente ao tartarato (TRAP)

- Valores de referência: 0 a 0,8 U/ℓ.

❑ Uso

- Indica recidiva após prostatectomia radical para câncer de próstata clinicamente locali-zado e após resposta à terapia de ablação com androgênio, quando o exame é realizado juntamente com PSA.

❑ Interpretação

Valores elevados

- A fosfatase ácida aumenta nas seguintes condições:
  - Câncer de próstata
  - Doença de Gaucher e doença de Niemann-Pick
  - Um a 2 dias após cirurgia ou biopsia de próstata
  - Manipulação ou cateterismo da próstata
  - Hiperplasia prostática benigna, prostatite, infarto da próstata
  - *Swabs* vaginais de vítimas de estupro.

❑ Limitações

- A PAP não é mais usada para rastreamento ou estadiamento do câncer de próstata. Na maioria dos casos, utiliza-se a PSA sérica
- A determinação da PAP não deve ser considerada como teste absoluto para neoplasia maligna, visto que outros fatores, incluindo hiperplasia prostática benigna, infarto da próstata e manipulação da glândula podem resultar em elevação das concentrações séricas da PAP
- As dosagens da PAP fornecem pouca informação adicional além daquela proporcionada pela determinação da PSA.

Leitura sugerida

Moul JW, Connelly RR, Perahia B *et al*. The contemporary value of pretreatment prostatic acid phosphatase to predict pathological stage and recurrence in radical prostatectomy cases. *J Urol*. 1998; 159:935–940.

FOSFATASE ALCALINA

❑ Definição

- A fosfatase alcalina (ALP) refere-se a uma família de enzimas que catalisam a hidrólise de ésteres de fosfato em pH alcalino. Existem pelo menos cinco isoenzimas derivadas do fígado (superfície sinusoidal e canalicular biliar dos hepatócitos), do osso, intestino (borda em escova das células da mucosa), placenta e tecidos associados a tumores, que são separadas por eletroforese. A ALP placentária e a ALP associada a tumor são as mais termorresistentes à inativação. Mais de 95% da atividade de ALP total derivam do osso e do fígado (razão de aproximadamente 1:1). A meia-vida da ALP é de 7 a 10 dias
- Valores de referência:
  - 0 a 1 ano: 150 a 350 UI/ℓ
  - 1 a 16 anos: 30 a 300 UI/ℓ
  - > 16 anos: 30 a 115 UI/ℓ

❑ Uso

- Diagnóstico e tratamento de doenças hepáticas, ósseas, intestinais e das paratireoides.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Aumento da formação óssea
- Doenças ósseas (carcinoma metastático do osso, mieloma, doença de Paget)
- Doença renal (raquitismo renal devido ao raquitismo resistente à vitamina D associado a hiperparatireoidismo secundário)
- Doença hepática (p. ex., mononucleose infecciosa, obstrução biliar extra-hepática não complicada, abscesso hepático)
- Condições diversas (sepse extra-hepática, colite ulcerativa, pancreatite, fenitoína e uso de álcool)
- Origem óssea – aumento do depósito de cálcio
    - Hiperparatireoidismo
    - Doença de Paget (osteíte deformante) (valores mais altos relatados: 10 a 20 vezes o normal). Uma elevação acentuada na ausência de doença hepática é mais sugestiva de doença de Paget do osso ou de carcinoma metastático da próstata
    - O aumento em casos de metástases para o osso só é pronunciado no carcinoma de próstata
    - Tumores ósseos osteoblásticos (sarcoma osteogênico, carcinoma metastático)
    - Osteogênese imperfeita (devido a fraturas em processo de consolidação)
    - Osteoectasia familiar
    - Osteomalacia, raquitismo
    - Displasia fibrosa poliostótica
    - Osteomielite
    - Final da gestação; retorna a níveis normais dentro de 20 dias após o parto
    - Crianças de < 10 anos de idade e durante o estirão de crescimento pré-puberal podem apresentar 3 a 4 vezes os valores do adulto; os valores do adulto são alcançados em torno dos 20 anos de idade
    - Administração de ergosterol
    - Hipertireoidismo
    - Hiperfosfatasemia transitória do lactente
    - Doença de Hodgkin
    - Consolidação de fraturas extensas (elevação discreta)
- Doença hepática
    - Qualquer obstrução do sistema biliar (p. ex., cálculo, carcinoma, cirrose biliar primária) constitui um indicador sensível de colestase intra ou extra-hepática. Sempre que a ALP estiver elevada, a elevação simultânea da 5'-nucleotidase (5'-N) estabelece a presença de doença biliar como causa dos níveis elevados de ALP. Se a 5'-N não estiver elevada, é preciso investigar a causa dos valores aumentados de ALP (p. ex., doença óssea)
        - Infiltrados hepáticos (p. ex., amiloide ou leucemia)
        - Obstrução colangiolar na hepatite (p. ex., infecciosa, tóxica)
        - Congestão hepática devido a doença cardíaca
        - Reação adversa a substâncias terapêuticas (p. ex., clorpropamida) (a elevação progressiva da ALP sérica pode constituir a primeira indicação de interrupção da terapia farmacológica); pode aumentar 2 a 20 vezes o normal
        - Síntese aumentada de ALP no fígado
    - Diabetes melito – 44% dos pacientes diabéticos apresentam uma elevação de 40% na ALP
    - Hiperalimentação parenteral com glicose
- Doenças hepáticas com elevação da ALP
    - Um aumento de < 3 a 4 vezes carece de especificidade e pode ser observado em todas as formas de doença hepática

- ▼ Aumento de 2 vezes: hepatite aguda (viral, tóxica, alcoólica), esteatose hepática aguda, cirrose
- ▼ Aumento de 2 a 10 vezes: nódulos no fígado (tumor metastático ou primário, abs-cesso, cisto, parasito, TB, sarcoide); trata-se de um indicador sensível de infiltrado hepático
- ▼ Um aumento de > 2 vezes o limite superior da normalidade em pacientes com câncer de mama primário ou tumor pulmonar com metástases osteolíticas tem mais tendência a ser causado por metástases hepáticas do que ósseas
- ▼ Aumento de 5 vezes: mononucleose infecciosa, cirrose pós-necrótica
- ▼ Aumento de 10 vezes: carcinoma da cabeça do pâncreas, coledocolitíase e hepatite colestática por fármacos
- ▼ Aumento de 15 a 20 vezes: cirrose biliar primária, carcinoma primário ou metastático. Uma razão de GGT-ALP > 2,5 é altamente sugestiva de abuso de álcool
- ▼ Uso terapêutico crônico de anticonvulsivantes (p. ex., fenobarbital, fenitoína)

■ Origem placentária: aparece com 16 a 20 semanas de gestação normal, aumenta progressivamente para 2 vezes o normal até o início do trabalho de parto e desaparece den-tro de 3 a 6 dias após delivramento da placenta. A ALP pode estar elevada durante complicações da gravidez (p. ex., hipertensão, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, ameaça de aborto), porém a sua interpretação é difícil sem determinações seriadas. Níveis mais baixos na gravidez diabética do que não diabética

■ Origem intestinal: trata-se de um componente em aproximadamente 25% das amostras de soro normal; aumenta 2 h após a ingestão de alimento em indivíduos de tipo sanguíneo B ou O que são secretores do grupo sanguíneo H. Foi relatado um aumento da ALP na cirrose, em várias doenças ulcerativas do sistema digestório, má absorção grave, hemodiálise crônica e infarto agudo do intestino

- ▼ Hiperfosfatasemia familiar benigna
- ▼ Produção ectópica por neoplasia (isoenzima Regan) sem comprometimento do fígado ou do osso (p. ex., doença de Hodgkin; câncer de pulmão, mama, cólon ou pâncreas; maior incidência no câncer de ovário e cervical)
- ▼ Origem no endotélio vascular – alguns pacientes com infarto miocárdico, pulmonar, renal (um terço dos casos) ou esplênico, habitualmente depois de 7 dias durante a fase de organização
- ▼ Hiperfosfatasia (isoenzimas hepáticas e ósseas)
- ▼ Hipertireoidismo (isoenzimas hepáticas e ósseas). O aumento isolado da ALP em um perfil bioquímico, especialmente com níveis séricos diminuídos de colesterol e linfocitose, deve sugerir um excesso de medicação tireóidea ou hipertireoidismo
- ▼ Hipofosfatemia primária (frequentemente aumentada)
- ▼ As determinações das isoenzimas da ALP não são amplamente usadas em clínica; a inativação pelo calor pode ser mais útil para diferenciar uma fonte óssea de uma fonte hepática de elevação da ALP (90% extremamente termolábil: osso, endotélio vascular, sistema reticuloendotelial; 90% extremamente termoestável: placenta, neoplasias; 60-80% termoestável de grau intermediário: fígado, intestino). Diferenciar também por inibição química (p. ex., L-fenilalanina) ou usar GGT sérica, leucina aminopeptidase
- ▼ Crianças: principalmente óssea; pouca ou nenhuma enzima hepática ou intestinal
- ▼ Adultos: fígado, com pouca ou nenhuma enzima óssea ou intestinal; depois dos 50 anos, quantidades crescentes no osso.

Valores diminuídos

- ■ Hipotireoidismo
- ■ Anemia franca
- ■ Hipofosfatemia
- ■ Deficiência de vitaminaB_{12}
- ■ Deficiência nutricional de zinco ou magnésio

- Ingestão excessiva de vitamina D
- Síndrome leite-álcali (Burnett)
- Hipofosfatasia congênita (enzimopatia de isoenzimas hepáticas, ósseas, renais)
- Acondroplasia
- Hipotireoidismo, cretinismo
- Anemia perniciosa (um terço dos pacientes)
- Doença celíaca
- Desnutrição
- Escorbuto
- Mulheres pós-menopausa com osteoporose em uso de terapia de reposição com estro-gênio
- Agentes terapêuticos (p. ex., corticosteroides, trifluoperazina, agentes antilipêmicos, al-guma hiperalimentação)
- Cirurgia cardíaca com oxigenação extracorpórea.

Valores normais

- Doenças metabólicas hereditárias (síndromes de Dubin-Johnson, de Rotor, de Gilbert e, de Crigler-Najjar; glicogenoses tipos I a V, mucopolissacaridoses; aumentada na doença de Wilson e na hemocromatose relacionada com fibrose hepática)
- Etilismo por indivíduos saudáveis (em contraste com a GGT); pode estar normal até mesmo na hepatite alcoólica
- Na hepatite viral ictérica aguda, o aumento observado é de menos 2 vezes o normal em 90% dos casos; entretanto, quando a ALP está elevada, e a bilirrubina sérica está normal, deve-se excluir a possibilidade de mononucleose infecciosa como causa de hepatite.

❑ Limitações

- A elevação da ALP tende a ser mais pronunciada (mais de três vezes) na obstrução bi-liar extra-hepática (p. ex., por cálculo ou por câncer da cabeça do pâncreas) do que na obstrução intra-hepática, sendo maior quanto mais completa a obstrução. As atividades das enzimas séricas podem alcançar 10 a 12 vezes o limite superior da normalidade, com normalização após remoção cirúrgica da obstrução
- A variação de um dia para outro é de 5 a 10%
- A ingestão recente de alimento pode aumentar a enzima em até 30 U/ℓ
- O nível de ALP é 15 e 10% maior em homens e mulheres afrodescendentes, respectivamente, em comparação com outros grupos raciais/étnicos
- 25% mais alta com aumento do índice de massa corporal, 10% mais alta com tabagis-mo, 20% mais baixa com uso de anovulatórios orais
- Certos fármacos de uso comum, incluindo derivados da penicilina, antiepilépticos, anti-histamínicos, fármacos cardiovasculares etc., podem aumentar os níveis sanguíneos.

FOSFATASE ALCALINA LEUCOCITÁRIA (LAP)

❑ Definição

- A LAP ou fosfatase alcalina dos neutrófilos refere-se a uma reação de coloração dos esfregaços de sangue periférico. Reflete a presença de LAP nos neutrófilos e seus precur-sores. Normalmente, cerca de 20% dos neutrófilos maduros exibem atividade de LAP leucocitária corável
- Valores de referência: escore de 11 a 95. O sistema de pontuação baseia-se na contagem de 100 neutrófilos e graduação dos grânulos corados de 0 a 4, com base na intensidade e aparência do corante precipitado no citoplasma.

❑ Uso

- A coloração para LAP ajuda a diferenciar a neutrofilia grave (reação leucemoide) e as neoplasias mieloproliferativas, nas quais está aumentada, da leucemia mieloide crônica, em que está diminuída ou ausente
- Com o advento da moderna tecnologia diagnóstica, o uso da coloração para ALP dimi-nuiu.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Reação leucemoide
- Policitemia vera e trombocitemia essencial (em certas ocasiões pode estar normal)
- Mielofibrose idiopática
- Gravidez
- Trissomia do 21 e síndrome de Klinefelter

Valores diminuídos

- Leucemia mieloide crônica
- HPN e anemia perniciosa
- Hipofosfatasia congênita

❑ Limitações

- O sangue que não é processado logo após a sua coleta pode causar baixos escores de ALP
- Existe uma variabilidade que depende do observador.

FOSFATIDILGLICEROL

❑ Definição

- Esse constituinte menor do surfactante pulmonar começa a aumentar apreciavelmente no LA várias semanas após a elevação da lecitina
- Como o fosfatidilglicerol (PG) intensifica a disseminação dos fosfolipídios nos alvéolos, a sua presença indica um estado avançado de desenvolvimento e função dos pulmões fetais
- A determinação do PG geralmente não é afetada por sangue, mecônio ou outros conta-minantes
- O PG pode ser obtido por CCD, de modo que pode ser determinado isoladamente ou em associação ao teste de lecitina-esfingomielina
- Pode ser expresso qualitativamente como positivo ou negativo, em que um resultado positivo representa um risco extremamente baixo de síndrome de angústia respiratória (SAR), ou de modo quantitativo, em que um valor de 0,3 está associado a uma taxa mínima de angústia respiratória
- O AmnioStat-FLM® é um teste de aglutinação qualitativo imunológico para determinar a presença de PG no LA. Esse teste é específico, sensível e rápido. Os resultados não são afetados pela contaminação moderada por sangue ou mecônio. Requer < 0,1 ml da amostra, que pode ser obtida por amniocentese transabdominal ou de *pool* vaginal
- Valores de referência:
  - Pulmão fetal maduro: positivo ou positivo fraco
  - Pulmão fetal imaturo: negativo.

❑ Uso

- Avaliar a maturidade dos pulmões fetais
- Determinar a capacidade dos pulmões fetais de produzir quantidades suficientes de sur-factante pulmonar

- Prever a probabilidade de desenvolvimento de síndrome de angústia respiratória em caso de nascimento do feto.

❑ Interpretação

- Aumentado nos pulmões fetais maduros
- Diminuídos nos pulmões fetais imaturos.

❑ Limitações

- O AmnioStat-FLM ® não está sujeito a artefatos associados a outros testes para surfactante pulmonar
- A CCD pode produzir resultados falso-positivos em caso de contaminação com mecônio e contaminação com líquido vaginal
- A ausência de PG ou a presença de baixos níveis de PG não podem prever de maneira segura a presença de SAR
- O diabetes melito, independentemente do controle da glicose, retarda a produção de PG.

FOSFATO, SANGUE

❑ Definição

- O fosfato é usado na síntese dos compostos fosforilados. Acompanha a glicose nas cé-lulas. No adulto normal, o conteúdo corporal total é de aproximadamente 700 a 800 g. Cerca de 80 a 85% do fosfato estão contidos nos ossos; os 15 a 20% remanescente encontram-se no LIC dos tecidos, na forma de fosfatos orgânicos (fosfolipídios, ácidos nucleicos, NADP, ATP). Apenas 0,1% encontra-se no LEC, como fosfato inorgânico, e somente essa fração do fósforo é medida em condições clínicas de rotina
- Valores de referência: ver Tabela 16.38.

❑ Uso

- Monitoramento do nível sanguíneo de fosfato quando houver distúrbios renais, endó-crinos e GI.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Insuficiência renal aguda ou crônica (causa mais comum) com TFG diminuída
- Maioria das causas de hipocalcemia (exceto a deficiência de vitamina D, na qual está habitualmente diminuído)

Tabela 16.38 Valores de referência do fosfato.

Idade	Valores de referência	Faixa crítica
0 a 28 dias	4,2 a 9,0 mg/dℓ	< 1,2 mg/dℓ
28 dias a 2 anos	3,8 a 6,2 mg/dℓ	< 1,2 ou > 8,9 mg/dℓ
2 a 16 anos	3,5 a 5,9 mg/dℓ	< 1,2 ou > 8,9 mg/dℓ
> 16 anos	2,5 a 4,5 mg/dℓ	< 1,2 ou > 8,9 mg/dℓ

- Aumento da reabsorção tubular ou diminuição da filtração glomerular de fosfato.
  - ▼ Hipoparatireoidismo (idiopático, cirúrgico, por irradiação)
  - ▼ Hiperparatireoidismo secundário (raquitismo renal)
  - ▼ Pseudo-hipoparatireoidismo tipos I e II
  - ▼ Outros distúrbios endócrinos (p. ex., doença de Addison, acromegalia, hipertireoidismo)

    - Anemia falciforme
- Liberação celular aumentada de fosfato
    - Neoplasias (p. ex., leucemia mielógena, linfomas)
    - Degradação tecidual excessiva (p. ex., quimioterapia para neoplasias malignas, rabdomiólise, hipertermia maligna, acidose láctica, atrofia amarela aguda, tireotoxicose)
    - Doença do osso (p. ex., fraturas em processo de consolidação, mieloma múltiplo [alguns pacientes], doença de Paget [alguns pacientes], tumor metastático osteolítico no osso [alguns pacientes]
    - Infância
- Aumento da carga de fosfato: fosfato exógeno (oral ou IV)
- Enemas de fosfato, laxativos ou infusões
- Aporte excessivo de vitamina D
- Terapia IV para hipofosfatemia ou hipercalcemia
- Síndrome do leite-álcali (de Burnett) (alguns pacientes)
- Transfusões sanguíneas maciças
- Hemólise do sangue
- Diversos
    - Obstrução intestinal alta
    - Sarcoidose (alguns pacientes).

Valores diminuídos

- Hipofosfatemia primária
- Absorção GI diminuída
    - Diminuição da ingestão dietética
    - Diminuição da absorção intestinal, como, por exemplo, má absorção, esteatorreia, diarreia secretora, vômitos, deficiência de vitamina D, fármacos e substâncias (antiácidos, álcool, glicocorticoides)
- Diminuição da reabsorção tubular renal (níveis de > 100 mg/dia na urina durante a hi-pofosfatemia indicam perda renal excessiva)
    - Primária (p. ex., síndrome de Fanconi, raquitismo [deficiente ou dependente de vitamina D ou familiar], hipercalciúria idiopática)
    - Secundária ou distúrbios tubulares adquiridos (p. ex., hipercalcemia, excesso de PTH, hiperparatireoidismo primário, hipopotassemia, hipomagnesemia, diurese, glicosúria, acidose metabólica ou respiratória, alcalose metabólica, expansão do volume, gota aguda, diálise)
- Desvio intracelular de fosfato
    - Osteomalacia, esteatorreia
    - Deficiência do hormônio de crescimento
    - Alcoolismo agudo
    - DM
    - Acidose (especialmente CAD)
    - Hiperalimentação
    - Síndrome de recuperação nutricional (rápida realimentação após inanição prolongada)
    - Administração IV de glicose (p. ex., recuperação após queimaduras graves, hiperalimentação)
    - Alcalose respiratória (p. ex., bacteriemia por gram-negativos) ou metabólica
    - Intoxicação por salicilatos
    - Administração de esteroides anabólicos, androgênios, epinefrina, glucagon, insulina
    - Síndrome de Cushing (alguns pacientes)
    - Hipotermia prolongada (p. ex., cirurgia cardíaca aberta)

- NPT com suplementação inadequada de fosfato
- Realimentação após inanição prolongada (p. ex., anorexia nervosa)
- Paralisia periódica tireotóxica
- Sepse
- Tumores produtores de PTH
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- Desnutrição grave, má absorção, diarreia intensa
- Com frequência, existe mais de um mecanismo atuante, habitualmente associado à depleção anterior de fósforo.

❑ Limitações

- Pode ocorrer interferência com amostras de soro de pacientes com diagnóstico de discra-sias de plasmócitos e neoplasias malignas linforreticulares associadas à síntese anormal de Ig, como mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e doença da cadeia pesada
- Deve ser medido em amostras coletadas pela manhã em jejum, devido à ocorrência de variação diurna. O fósforo tem um ritmo circadiano bifásico muito acentuado. Os valores tornam-se mais baixos pela manhã, alcançam um primeiro pico no final da tarde e, novamente, outro pico no final da noite. O segundo pico é bastante elevado, e os resultados podem estar fora dos valores de referência
- Os níveis são influenciados pela ingestão dietética, refeições e exercício.

FOSFATO, URINA

❑ Definição

- O fosfato é uma partícula com carga que contém fósforo mineral. O fosfato extra é filtrado pelos rins e é eliminado na urina
- Valores de referência:
  - Urina de 24 h: 0,4 a 1,3 g/dia
  - Urina aleatória:
    - Homens:
      - Menos de 40 anos: 36 a 1.770 mg/g de creatinina
      - Mais de 40 anos: 54 a 860 mg/g de creatinina
    - Mulheres:
      - Menos de 40 anos: 111 a 927 mg/g de creatinina
      - Mais de 40 anos: 105 a 1.081 mg/g de creatinina.

❑ Uso

- Avaliação do equilíbrio entre cálcio e fósforo
- Avaliação da nefrolitíase.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hiperparatireoidismo primário
- Hipercalcemia humoral de neoplasias malignas
- Excesso de vitamina D
- Doença de Paget
- Neoplasia metastática do osso

- Síndrome de Fanconi (lesão tubular renal)
- Acidose não renal (excreção aumentada de fosfato como tampão renal).

Valores diminuídos

- Hipoparatireoidismo
- Pseudo-hipoparatireoidismo
- Hiperparatireoidismo secundário (raquitismo renal)
- Raquitismo e osteomalacia
- Paratireoidectomia.

❑ Limitações

- A interpretação da excreção urinária de fósforo depende da situação clínica e deve ser interpretada em associação à concentração sérica de fósforo
- Existe uma variação diurna significativa na excreção de fosfato, com valores mais altos à tarde
- A excreção urinária depende da dieta
- Ocorre hipofosfatemia com nível sérico normal de cálcio, fosfatase alcalina elevada, hipercalciúria e baixos níveis de fósforo urinário na osteomalacia, em consequência da ingestão excessiva de antiácidos. Crianças com talassemia podem apresentar absorção normal de fósforo, porém com fosfatúria renal elevada, resultando em deficiência de fósforo
- Foi relatado que o aumento no aporte dietético de potássio aumenta as concentrações séricas de fosfato, aparentemente ao diminuir a sua excreção renal. Durante o último trimestre de gravidez, ocorre um aumento de seis vezes no acúmulo de cálcio e de fósforo, à medida que o peso do feto triplica
- As concentrações plasmáticas de fósforo e o aumento do fosfato urinário podem for-necer uma maneira adequada de avaliar a resposta à administração de suplementos de fosfato a recém-nascidos prematuros.

FOSFOLIPASE A_2 ASSOCIADA A LIPOPROTEÍNA (Lp-PLA_2)

❑ Definição

- A fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA_2) é uma enzima de 45-kDa produzida pelas células inflamatórias e pelas células endoteliais ativadas. Circula no sangue principalmente com LDL. A Lp-PLA_2 hidrolisa os fosfolipídios oxidados nas LDL, resultando na formação de ácidos graxos livres oxidados e lisofosfatidilcolina, que é proaterogênica. O nome alternativo é fator ativador das plaquetas acetil-hidrolase (PAF-AH).

❑ Uso

- A Lp-PLA2 é considerada como marcador de risco, mais do que como fator de risco para doença cardíaca
  - ▼ Juntamente com o ensaio hsCRP, pode estratificar com segurança populações de risco baixo, intermediário e alto
    - A elevação da Lp-PLA_2 com baixos níveis de LDL-C aumenta em duas vezes o risco de doença cardíaca
    - A elevação da Lp-PLA2 com PCR alta aumenta em três vezes o risco de doença cardíaca
  - ▼ As recomendações de consenso de especialistas consistem na determinação da
- Lp-PLA_2 em indivíduos de risco moderado para DAC, independentemente ou em associação com hsCRP.

❑ Interpretação

- Concentrações de $\geq$ 235 ng/mℓ estão associadas a um risco aumentado de eventos car-diovasculares, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico isquêmico, e esses valores são preditivos de mortalidade a curto prazo em pacientes com infarto do miocárdio

- Foi constatado que a elevação da Lp-PLA2 está associada a acidente vascular encefálico isquêmico, podendo ser útil na avaliação do risco.

❑ **Limitações**

- O tabagismo aumenta as determinações da Lp-PLA

Leitura sugerida

Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A_2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol*. 2008; 101(12A):41F–50F.

FOSFOLIPÍDIOS

❑ **Definição**

- Os fosfolipídios constituem uma classe de lipídios, que consistem em uma cabeça polar hidrofílica e cauda hidrofóbica. A cabeça polar contém um ou mais grupos de fosfato. A causa hidrofóbica é composta por duas cadeias de ácidos graxos. Em ambiente aquoso, as cabeças hidrofílicas das moléculas de fosfolipídios tendem a serem orientadas para a água, enquanto as caudas hidrofóbicas unem-se, formando uma dupla camada, que constitui uma importante porção e função das membranas celulares. A maioria dos fosfolipídios no plasma humano consiste em fosfatidilcolina (70 a 75%) ou esfingomielina (18 a 20%). Os fosfolipídios remanescentes incluem fosfatidil serina, fosfatidiletanolamina (3 a 6%) e lisofosfatidilcolina (4 a 9%)
- Valores de referência: 150 a 380 mg/dℓ.

❑ **Uso**

- Auxilia no diagnóstico de icterícia obstrutiva, doença de Tangier, beta ou hipobetalipo-proteinemia e deficiência de lecitina colesterol aciltransferase
- A análise dos fosfolipídios raramente fornece informações benéficas adicionais nos casos de dislipoproteinemia.

❑ **Interpretação**

- Os fosfolipídios estão aumentados nas hiperlipidemias e na doença hepática obstrutiva
- Estão diminuídos na doença de Tangier.

Leitura sugerida

McPherson RA, Pincus MR. Lipids and dyslipoproteinemia (estimation of plasma lipids). In: McPherson RA, Pincus MR (eds.). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 21st ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier: 2007:200–218.

FRUTOSAMINA, SORO

❑ **Definição**

- A frutosamina descreve proteínas séricas que foram glicosiladas (i. e., derivados de produto da reação não enzimática de um açúcar [glicose] com proteína sérica [albumina]). Reflete a concentração média de glicose no sangue dentro de um período recente (2 a 3 semanas), enquanto a Hb glicosilada (HbA_{1C}) indica o nível de glicemia dentro de um período intermediário a longo prazo (4 a 8 semanas)
- Valores de referência (indivíduos não diabéticos): 170 a 285µmol/ℓ.

❑ **Uso**

- Para avaliar o controle glicêmico a curto prazo em pacientes diabéticos

- Quando a Hb glicosilada não pode ser usada devido a interferências (p. ex., Hb anormal), que invalidam a HbA_{1c}
- Deve ser comparada com valores anteriores no mesmo paciente, e não com valores de referência.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hiperglicemia em pacientes com DM inadequadamente controlado.

❑ Limitações

- Como o ensaio é inespecífico, pode haver produção de cor por compostos diferentes das proteínas glicosiladas. São observadas interferências devido ao ácido ascórbico (vi-tamina C) e níveis elevados de bilirrubina. Entretanto, foi constatado que os ensaios de segunda geração são altamente específicos para proteínas glicosiladas
- A glicemia em jejum e a HbA_{1C} constituem os meios habituais e preferidos para monitoramento do controle glicêmico
- As alterações nos valores da frutosamina correlacionam-se com alterações significativas nas concentrações séricas de proteína (p. ex., doença hepática, doença sistêmica aguda). Ocorrem também valores anormais durante a renovação anormal de proteínas (p. ex., doença da tireoide), embora os pacientes sejam normoglicêmicos. Pode ser evitada com o uso da razão frutose:albumina
- A variação intrapessoal da frutosamina sérica é maior que a da HbA_{1C}; em consequência, as concentrações séricas de frutosamina devem apresentar uma maior alteração antes que se possa afirmar ter ocorrido uma alteração significativa.

FRUTOSE DO SÊMEN

❑ Definição

- O teste da frutose do sêmen mede a frutose do plasma seminal, que constitui um marca-dor da função das glândulas seminais
- Valores de referência: ≥ 13 μmol por ejaculado.

❑ Uso

- Investigação de azoospermia, especialmente quando o volume de ejaculado é < 1 m l e não consegue coagular.

❑ Interpretação

Valores elevados	*Valores diminuídos*
■ Não há nenhum limite superior definido	■ Obstrução das glândulas seminais (juntamente com baixo volume de sêmen) ■ Atresia distal às glândulas seminais (juntamente com baixo volume de sêmen)

❑ Limitações

- O volume mínimo da amostra para análise é de 0,1 ml.

Leitura sugerida

Dieudonné O, Godin PA, Van-Langendonckt A *et al*. Biochemical analysis of the sperm and infertility. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39:455–457.

GALACTOSE-1-FOSFATO URIDILTRANSFERASE (GALT)

❑ Definição

- A GALT é uma enzima responsável pela conversão da galactose ingerida em glicose. Essa medida é usada para identificar erros inatos do metabolismo da galactose, que podem resultar em lesão tecidual disseminada e anormalidades, como cataratas, doença hepática e doença renal. Provoca também atraso do crescimento e retardo mental. O teste de triagem deve ser efetuado imediatamente para possibilitar o tratamento dietético se o teste for positivo
- A deficiência de três enzimas, galactoquinasse (GALK), GALT ou UDP e galactose-4-epimerase (GALE) é clinicamente importante e resulta em erros inatos do metabolismo da galactose
  - A deficiência de GALT, designada como galactosemia clássica ou genótipo GG, é, dos três distúrbios, a que ocorre mais comumente
  - A deficiência de GALK constitui a segunda causa mais comum de galactosemia e resulta em variante mais leve de galactosemia. A deficiência de GALK é muito rara e manifesta-se, habitualmente, pela ocorrência de cataratas juvenis na ausência de retardo mental (que ocorre na deficiência de transferase)
  - A deficiência de GALE é uma causa extremamente rara de galactosemia
- Outros nomes: GPT, galactoquinase, galactose-1-fosfato
- Valores de referência: 14,7 a 25,4 U/g Hb.

❑ Uso

- Diagnóstico da deficiência de GALT, a causa mais comum de galactosemia
- Confirmação dos resultados de triagem anormais no recém-nascido.

❑ Interpretação

- Valores diminuídos na galactosemia.

❑ Limitações

- A atividade enzimática apenas pode não diferenciar a forma variante de galactosemia ou o estado de portador. Para uma avaliação mais acurada de pacientes com suspeita de galactosemia, o teste preferido é um teste genético para identificação de mutação.

GAMAGLUTAMILTRANSFERASE (GGT)

❑ Definição

- A atividade dessa enzima ligada à membrana provém principalmente do fígado. A GGT é responsável pelo metabolismo extracelular da glutationa, o principal antioxidante nas células. É ligeiramente mais sensível do que a ALP na doença hepática obstrutiva
- Valores de referência:
  - 0 a 3 meses: 4 a 120 UI/ℓ
  - 3 meses a 1 ano: 2 a 35 UI/ℓ
  - 1 a 16 anos: 2 a 25 UI/ℓ
  - ≥ 16 anos: 7 a 50 UI/ℓ

❑ Uso

- Para diagnóstico e monitoramento da doença hepatobiliar; indicador enzimático mais sensível de doença hepática
- Para verificar se as elevações observadas da ALP são devidas a doença esquelética (GGT normal), ou se

refletem a presença de doença hepatobiliar (elevação da GGT)

- Como teste de triagem para alcoolismo oculto
- Para ajudar no diagnóstico de doença hepática quando houver doença óssea, gravidez ou infância, que aumentam os níveis séricos de ALP e de LAP, mas não de GGT.

❑ Interpretação

Valores elevados

- DM, hipertireoidismo, AR, DPOC
- Fármacos (fenitoína, carbamazepina, cimetidina, furosemida, heparina, metotrexato, anovulatórios orais e ácido valproico)
- Doença hepática – geralmente acompanha paralelamente alterações nos níveis séricos de ALP, LAP e 5'-NT, porém é mais sensível
- Hepatite aguda. A elevação é menos pronunciada que a de outras enzimas hepáticas, porém é a última a se normalizar e, portanto, tem utilidade para indicar a recuperação
- Hepatite ativa crônica; aumentada (em média, mais de 7 vezes o LSN) mais do que na hepatite aguda; mais elevada do que a AST e a ALT. No estágio dormente, pode ser a única enzima elevada
- Hepatite alcoólica; aumento médio de > 3,5 vezes o LSN
- Abuso de álcool; uma razão > 2,5 de GGT/ALP é altamente sugestiva
- Cirrose. Nos casos inativos, os valores médios são mais baixos (4 vezes o LSN) do que na hepatite crônica. Aumentos de mais de 10 a 20 vezes o normal em pacientes cirróticos sugerem carcinoma hepático primário superposto (aumento médio de > 21vezes o LSN)
- Cirrose biliar primária. Elevação acentuada: média de > 13 vezes o LSN
- Esteatose hepática. A elevação acompanha paralelamente a da AST e ALT, porém é mais acentuada
- Icterícia obstrutiva. A elevação é mais rápida e maior que a dos níveis séricos de ALP e LAP; elevação média de mais de cinco vezes o LSN
- Metástases hepáticas; elevação paralela à da ALP; a elevação precede a cintigrafia hepá-tica positiva. Aumento médio de > 14 vezes o LSN
- Colestase. Na colestase mecânica e viral, a GGT e a LAP estão aumentadas de modo aproximadamente igual; todavia, na colestase induzida por fármaco, a GGT está muito mais elevada do que a LAP. Aumento médio de mais de seis vezes o LSN
- Crianças; muito mais elevada na atresia biliar do que na hepatite neonatal (um valor de 300 UI/ℓ constitui um nível de diferenciação útil). As crianças com deficiência de α1-antitripsina apresentam níveis mais elevados do que pacientes de mais idade com atresia biliar
- Pancreatite. O nível de GGT está sempre elevado na pancreatite aguda. Na pancreatite crô-nica, está aumentado quando há comprometimento do trato biliar ou inflamação ativa
- IAM; valores elevados em 50% dos pacientes. A elevação começa no quarto ao quinto dia, alcançando um valor máximo em 8 a 12 dias. Quando houver choque ou insuficiência cardíaca direita aguda, pode aparecer um pico precoce dentro de 48 h, com rápido declínio seguido de elevação mais tardia
- Quando elevada, constitui um fator de risco para infarto do miocárdio e morte cardíaca
- Consumo maciço de álcool; indicador mais sensível e teste de triagem satisfatório para o alcoolismo, visto que a elevação ultrapassa a das outras enzimas hepáticas comumente dosadas
- Alguns casos de carcinoma de próstata
- Neoplasias, mesmo na ausência de metástases hepáticas; especialmente melanoma ma-ligno, carcinoma de mama e de pulmão; os níveis mais elevados são observados no hipernefroma
- Outros (p. ex., obesidade acentuada [elevação discreta], doença renal, doença cardíaca, estado pós-operatório).

Valores diminuídos

- Hipotireoidismo

Valores normais

- Gravidez (em contraste com os níveis séricos de ALP e LAP) e crianças com mais de 3 meses de idade; por conseguinte, pode ajudar no diagnóstico diferencial da doença hepatobiliar que ocorre durante a gravidez e na infância
- Doença óssea ou pacientes com maior crescimento ósseo (crianças e adolescentes); por conseguinte, mostra-se útil para diferenciar a doença óssea da doença hepática como causa de aumento dos níveis séricos de ALP
- Insuficiência renal
- Exercício intenso.

❑ Limitações

- A meia-vida é de cerca de 7 a 10 dias; na lesão hepática associada ao álcool, a meia-vida aumenta para até 28 dias, sugerindo comprometimento da depuração
- As variações de dia para dia são de 10 a 15%; aproximadamente o dobro em afrodes-cendentes
- Observa-se um aumento de 25 a 50% com um índice de massa corporal maior
- Os valores são 25% mais baixos no início da gravidez.

GASOMETRIA ARTERIAL, pH

❑ Definição

- O pH é o logaritmo negativo da concentração de íons hidrogênio e fornece um índice de acidez e alcalinidade do sangue. Modifica-se de modo não linear, ocultando a magnitude dos distúrbios acidobásicos. A concentração de íons hidrogênio é determinada pela razão de duas quantidades: a concentração de HCO_3^-, que é regulada pelos rins, e a P_{CO2}, que é controlada pelos pulmões
- Valores de referência:
  - ▼ Arterial: 7,35 a 7,45
  - ▼ Venosa: 7,31 a 7,41

❑ Uso

- Para avaliar os distúrbios acidobásicos.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Alcalose metabólica (excesso de bicarbonato plasmático)
- Administração excessiva de álcalis
- Depleção de potássio (perda GI, falta de ingestão de potássio, diurese)
  - ▼ Esteroides suprarrenais em excesso (doença de Cushing, aldosteronismo primário)
  - ▼ Alcalose crônica
  - ▼ Nefropatia perdedora de potássio
- Alcalose respiratória (diminuição do CO2 dissolvido)
  - ▼ Histeria
  - ▼ Estimulação do centro respiratório por aumento da pressão intracraniana
  - ▼ Hipoxia com difusão alveolar global normal de CO_2
  - ▼ Febre

- Intoxicação por salicilatos (precoce)
- Ventilação artificial excessiva.

Valores diminuídos

- Acidose metabólica (déficit de bicarbonato)
- Formação aumentada de ácidos
  - Cetose (DM, inanição, hipertireoidismo, dieta rica em gorduras e pobre em carboidratos, após traumatismo)
  - Hipoxia celular, incluindo acidose láctica
- Excreção diminuída de H+
  - Insuficiência renal (pré-renal, renal e pós-renal)
  - Acidose tubular renal
  - Síndrome de Fanconi
  - Adquirida (fármacos, hipercalcemia)
  - Hereditária (cistinose, doença de Wilson)
  - Doença de Addison
- Acidose respiratória
  - Enfisema, pneumonia, edema pulmonar
  - Broncoconstrição, tampões e fármacos que deprimem o centro respiratório
  - Doença pulmonar obstrutiva ou restritiva.

❑ Limitações

- O pH do sangue recentemente coletado diminui em repouso, em uma taxa de 0,04 a 0,08 U de pH/hora a 37°C, em aproximadamente 0,03 U/hora a 25°C, porém apenas 0,008 U/hora a 4°C.

GASTRINA

❑ Definição

- A gastrina é um hormônio secretado pelas células G do antro do estômago e das ilhotas de Langerhans do pâncreas. Sua secreção é estimulada pela alcalinidade; pela distensão do estômago, pelo antro; por estimulação vagal; e pela presença de peptídios, aminoáci-dos, álcool ou cálcio no estômago. Sua secreção é inibida pela acidez gástrica por meio do sistema de retroalimentação negativa
- As principais formas de gastrina no sangue são a G-34 (gastrina grande), G-17 (gastrina pequena) e G-14 (minigastrina). Cada uma dessas formas circula nas formas sulfatada e não sulfatada
- O teste de estimulação gástrica após a infusão de cálcio (15 mg de Ca/kg em 500 ml de soro fisiológico durante 4 h) é útil em pacientes com elevação acentuada dos níveis de gastrina. Esse teste deve ser reservado para pacientes com teste de secretina negativo, hipersecreção de ácido gástrico e forte suspeita de síndrome de Z-E
- Valores de referência:
  - Gastrina: 0 a 100 pg/mℓ
  - Teste de estimulação da gastrina (após secretina): ausência de resposta ou supressão discreta
  - Teste de estimulação da gastrina (após a infusão de cálcio): pequena elevação ou nenhuma acima dos valores basais.

❑ Uso

- Diagnóstico da síndrome de Z-E. O teste da gastrina após administração de secretina (2 a 3 U/kg injetadas durante 30 s) constitui o teste provocativo preferido para pacientes com suspeita de síndrome de Z-E

- Diagnóstico de gastrinoma: As medições da gastrina sérica basal e após estimulação com secretina constituem os melhores testes laboratoriais para gastrinomas
- Pesquisa de pacientes com acloridria ou anemia perniciosa.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Nível sérico elevado de gastrina sem hipersecreção de ácido gástrico
  - Gastrite atrófica, especialmente quando associada a anticorpos circulantes contra células parietais
  - AP em aproximadamente 75% dos pacientes
  - Alguns casos de carcinoma do corpo gástrico, um reflexo da gastrite atrófica presente
  - Terapia com inibidores do ácido gástrico
  - Após vagotomia
- Nível sérico elevado de gastrina com hipersecreção de ácido gástrico
  - Síndrome de Z-E
  - Hiperplasia das células de gastrina do antro
  - Antro retido isolado (condição de hipersecreção de ácido gástrico e ulceração recorrente após antrectomia e gastrojejunostomia, que ocorre quando o coto duodenal contém mucosa antral)
- Nível sérico elevado de gastrina com ácido gástrico normal ou hipersecreção discreta
  - AR
  - DM
  - Feocromocitoma
  - Vitiligo
  - Insuficiência renal crônica com creatinina sérica > 3 mg/dℓ ocorre em 50% dos pacientes
- Obstrução pilórica com distensão gástrica
- Síndrome do intestino curto devido a ressecção maciça ou enterite regional extensa
- Vagotomia incompleta.

Valores diminuídos

- Antrectomia com vagotomia
- Hipotireoidismo
- Fármacos, incluindo anticolinérgicos e antidepressivos tricíclicos.

❑ Limitações

- Os níveis de gastrina seguem ritmos circadianos (níveis mínimos pela manhã e máximos durante o dia)
- Não foi estabelecida nenhuma relação consistente entre o *H. pylori* e a secreção de ácido gástrico ou níveis séricos de gastrina.

GENOTIPAGEM E ANTICOAGULAÇÃO

❑ Definição

- Os testes de DNA para anticoagulação para variantes genéticas dos genes *CYP2C9* e *VKORC1*, que são responsáveis por > 50% da variação observada na resposta à var-farina. A genotipagem pode reduzir a necessidade de vigilância do RNI, visto que são estabelecidos esquemas posológicos baseados no genótipo
- As variantes testadas por genotipagem incluem:
  - *CYP2C9* *1 (normal)
  - *CYP2C9* *2 (c.430C>T; Arg144Cys)

- *CYP2C9* *3 (c.1075A>C; Ile359 Leu)
- *VKORC1* *1 (normal)
- *VKORC1* *2 variante promotora (c.1639 G>A)

- Valores normais:
  - *CYP2C9* *1/*1
  - *VKORC1* *1/*1

❑ Uso

- Início da terapia com varfarina (Coumadin)
- Determinar a dose ideal de varfarina.

❑ Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfu-são sanguínea, transplante de medula óssea ou variações de sequências raras.

GLICOSE, LÍQUIDO CEREBROSPINAL (LCS)

❑ Definição

- O nível de glicose no LCS corresponde a cerca de dois terços da glicose sérica medida du-rante as 2 a 4 h precedentes em adultos normais. Essa razão diminui com níveis séricos crescentes de glicose. Em geral, os níveis de glicose do LCS não ultrapassam 300 mg por dl, independentemente dos níveis séricos. Os valores críticos são < 30 mg/dℓ. A glicose no LCS de recém-nascidos varia muito mais que a dos adultos, e a razão LCS-soro é geralmente maior que nos adultos
- Valores de referência: 50 a 80 mg/dℓ.

❑ Uso

- Diagnóstico de tumores, infecções, inflamação do SNC e outras condições neurológicas e clínicas.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Níveis elevados de glicemia
- Neurossífilis

Valores diminuídos

- Infecções do SNC (os níveis de glicose estão habitualmente normais nas infecções vi-rais)
- Meningite química
- Meningite da TB
- Meningite criptocócica
- Caxumba
- Tumores primários e metastáticos das meninges
- Sarcoidose
- Condições inflamatórias
- Hemorragia subaracnóidea
- Hipoglicemia

❑ Limitações

- Níveis normais de glicose não excluem a possibilidade de infecção, visto que até 50% dos pacientes com meningite bacteriana apresentam níveis normais de glicose no LCS.

GLICOSE, SANGUE TOTAL, SORO, PLASMA

❑ Definição

- A glicemia mede a quantidade de um tipo de açúcar, denominado glicose. A glicose provém de carboidratos e constitui a principal fonte de energia usada pelo corpo. Os níveis de glicose são regulados pela insulina e pelo glucagon
- Valores de referência: ver Tabela 16.39.

Tabela 16.39 Valores de referência para glicose.

Idade	Valores de referência	Faixa crítica
0 a 4 meses	50 a 80 mg/dℓ	< 35, > 325 mg/dℓ
4 meses a 1 ano	50 a 80 mg/dℓ	< 35, > 325 mg/dℓ
> 1 ano	70 a 99 mg/dℓ	< 45, > 500 mg/dℓ

❑ Uso

- Diagnóstico de DM
- Controle do DM
- Diagnóstico de hipoglicemia
- Outros distúrbios do metabolismo dos carboidratos, incluindo diabetes gestacional, hipoglicemia neonatal, hipoglicemia idiopática e carcinoma de células das ilhotas do pâncreas
- Critérios para o diagnóstico de DM (American Diabetes Association Expert Committee)
  - Existem quatro maneiras possíveis de estabelecer o diagnóstico de diabetes. Cada um delas precisa ser confirmada em dia subsequente por qualquer um dos quatro métodos apresentados anteriormente.
    - Sinais/sintomas de diabetes mais concentração plasmática/sérica de glicose aleatória (randômica) de ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mmol/ℓ). Aleatória refere-se a qualquer momento do dia, sem considerar o tempo decorrido desde a última refeição
    - GPJ (glicose plasmática em jejum) de ≥ 126 mg/dℓ (7,0 mmol/ℓ). O jejum é definido como a ausência de ingestão calórica durante pelo menos 8 h
    - GP de 2 h (após carga de glicose) de ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mmol/ℓ) durante o TOTG. O teste deve ser realizado com a administração de uma carga de glicose de 75 g
    - HbA1C de > 6,5%
  - Na ausência de hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda, esses critérios devem ser confirmados repetindo-se o teste em outro dia. A terceira medida (TOTG) não é recomendada para uso clínico rotineiro
  - O Expert Committee reconhece um grupo intermediário de indivíduos cujos níveis de glicose, apesar de não preencherem os critérios para diabetes, são, entretanto, demasiado altos para serem considerados normais. Esse grupo é definido pela presença de níveis de GPJ de > 110 mg/dℓ, porém com < 126 mg/dℓ ou valores de 2 h no TOTG de > 140 mg/dℓ, porém < 200 mg/dℓ.

❑ Interpretação

Valores elevados

- DM, incluindo:
  - Hemocromatose
  - Síndrome de Cushing (com diabetes resistente à insulina)
  - Acromegalia e gigantismo (com diabetes resistente à insulina nos estágios iniciais; hipopituitarismo

posteriormente)

- Aumento da epinefrina circulante
  - Injeção de epinefrina
  - Feocromocitoma
  - Estresse (p. ex., emoção, queimaduras, choque, anestesia)
- Pancreatite aguda
- Pancreatite crônica (alguns pacientes)
- Encefalopatia de Wernicke (deficiência de vitamina B1)
- Algumas lesões do SNC (hemorragia subaracnóidea, estados convulsivos)
- Efeitos de fármacos e substâncias (p. ex., corticosteroides, estrogênios, álcool, fenitoína, tiazídicos, propranolol, hipervitaminose A crônica).

Valores diminuídos

- Distúrbios pancreáticos
  - Tumor, hiperplasia de células das ilhotas
  - Pancreatite
  - Deficiência de glucagon
- Tumores extrapancreáticos
  - Carcinoma das glândulas suprarrenais
  - Carcinoma de estômago
  - Fibrossarcoma
  - Outros
- Doença hepática
  - Doença grave difusa (p. ex., intoxicação, hepatite, cirrose, tumor primário ou metastático)
- Distúrbios endócrinos
  - Hipopituitarismo*
  - Doença de Addison
  - Hipotireoidismo
  - Ausência de responsividade da medula da suprarrenal
  - DM precoce
- Distúrbios funcionais
  - Pós-gastrectomia
  - Gastroenterostomia
  - Distúrbios do sistema nervoso autônomo
- Anomalias pediátricas
  - Prematuridade*
  - Lactente de mãe diabética
  - Hipoglicemia cetótica
  - Síndrome de Zetterström
  - Sensibilidade idiopática à leucina
  - Hipoglicemia espontânea em lactentes
- Doenças enzimáticas
  - Doença de von Gierke*
  - Galactosemia*
  - Intolerância à frutose*

- ▼ Defeitos de aminoácidos e ácidos orgânicos* Acidemia metilmalônica*
- ■ Acidemia glutárica, tipo II*
- ■ Doença da urina em xarope de bordo*
- ■ Acidemia 3-hidroxi, 3-metil glutárica*
  - ▼ Defeitos no metabolismo dos ácidos graxos*
- ■ Defeitos da acil-CoA-desidrogenase*
- ■ Deficiências de carnitina*
- ■ Outras
  - ▼ Insulina exógena (factícia)
  - ▼ Hipoglicemiantes orais (factícia)
  - ▼ Sensibilidade à leucina
  - ▼ Desnutrição
  - ▼ Lesões hipotalâmicas
  - ▼ Alcoolismo.

❑ Limitações

- ■ A maioria das tiras reagentes para glicose e o glicosímetro quantificam a glicose no sangue total, enquanto a maioria dos laboratórios utiliza plasma ou soro, cuja leitura é 10 a 15% mais alta
- ■ Nas determinações da glicose no sangue total, a presença de hematócrito de > 55% provoca resultados diminuídos. Um hematócrito de < 35% produz aumento dos resultados
- ■ As amostras de sangue em que o soro não é separado dos eritrócitos apresentam valores de glicose que diminuem em uma taxa de 3 a 5% por hora em temperatura ambiente
- ■ A glicose capilar pós-prandial é ≤ 36 mg/dℓ mais alta que a glicose venosa no pico de 1 h pós-prandial; em geral, retorna para a diferença em jejum insignificante dentro de 4 h; todavia, em aproximadamente 15% dos pacientes, pode-se observar ainda uma diferença de > 20 mg/dℓ
- ■ Um baixo conteúdo de oxigênio (p. ex., sangue venoso, altitudes elevadas de > 3.000 m) produz valores falsamente elevados
- ■ O exercício vigoroso, as emoções fortes, o choque, as queimaduras e as infecções podem aumentar fisiologicamente a glicose.

Leitura sugerida

American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations: Executive Summary. Standards of Medical Care in Diabetes – 2010. *Diabetes Care.* 2010; 33(Suppl 1):S11–S69.

Sacks D, Bruns DE, Goldstein DE *et al*. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2002; 48(3):436–472.

GLICOSE, TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA (TOTG)

❑ Definição e uso

- ■ O TOTG deve ser reservado principalmente para pacientes com níveis plasmáticos de glicose em jejum "limítrofes". O TOTG é necessário para o diagnóstico de comprometimento da glicose em jejum e comprometimento da tolerância à glicose. Em todas as gestantes, deve-se efetuar um teste para DM gestacional com uma dose de 50 g com 24 a 28 semanas de gestação; se o resultado for anormal, deve-se efetuar o TOTG para confirmação. O TOTG constitui o padrão-ouro e, na atualidade, é principalmente usado para diagnóstico de DM gestacional (DMG)
- ■ Valores de referência: ver Tabelas 16.40, 16.41.

Tabela 16.40 Níveis dos exames de sangue para diagnóstico de diabetes e pré-diabetes.

	Hemoglobina A_{1c} (%)	Glicose em jejum (mg/dℓ)	TOTG de 2 h (mg/dℓ)
Normal	≤ 5,6	≤ 99	≤ 139
Pré-diabetes	5,7 a 6,4	100 a 125	140 a 199
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200

❑ Interpretação

- Critérios para diagnóstico de DM (homens e mulheres não grávidas) (um dos seguintes critérios) (Tabela 16.40):
  - Sinais/sintomas de DM mais concentração plasmática/sérica de glicose aleatória de ≥ 200 mg/dℓ. Aleatória refere-se a qualquer momento do dia, sem considerar o tempo decorrido desde a última refeição
  - Glicose plasmática em jejum (GPJ) ≥ 126 mg/dℓ. O jejum é definido como a ausência de ingestão calórica durante pelo menos 8 h A d
  - A_{1C} ≥ 6,5%. O exame deve ser realizado em laboratório utilizando um método certificado e padronizado pelo NGSP para o ensaio DCCT
  - Duas horas após carga de glicose (PG) ≥ 200 mg/dℓ durante o TOTG. O teste deve ser realizado com o uso de uma carga de glicose de 75 g
    - Na ausência de hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda, esses critérios devem ser confirmados repetindo-se o teste em outro dia. A terceira medida (TOTG) não é recomendada para uso clínico rotineiro
    - Para diagnóstico de DM em homens e em mulheres não grávidas, pelo menos dois valores do TOTG devem estar aumentados (ou deve-se obter uma glicose sérica em jejum de ≥ 140 mg/dℓ em mais de uma ocasião), devendo-se excluir outras causas de intolerância transitória à glicose
- Critérios para o diagnóstico de DMG (qualquer grau de intolerância à glicose com início ou identificação inicial durante a gravidez) com o teste de triagem para DMG:
  - Um nível sérico de glicose em jejum de > 126 mg/dℓ ou um nível plasmático de glicose aleatório de > 200 mg/dℓ satisfazem o limiar para o diagnóstico de DM quando confirmados em 1 dia subsequente, afastando a necessidade de qualquer carga de glicose
  - Na ausência desse grau de hiperglicemia, a avaliação de DMG em mulheres com características de risco médio ou alto risco deve seguir uma das duas abordagens
    - Abordagem em uma etapa:
      - Realizar um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) diagnóstico, sem triagem prévia da glicose plasmática/sérica (Tabela 16.41)
      - Essa abordagem pode ser custo-efetiva em pacientes ou populações de alto risco
    - Abordagem em duas etapas:
      - Efetuar uma triagem inicial com determinação das concentrações plasmáticas ou séricas de glicose dentro de 1 h após uma carga de glicose oral (TCG) de 50 g e realizar um TOTG subsequente nas mulheres que ultrapassaram o valor limiar da glicose no TCG
      - A obtenção de um valor de ≥ 140 mg/dℓ 1 h após a administração da carga de 50 g indica a necessidade de um TOTG completo de 3 h, com 100 g, realizado em jejum (Tabela 16.41).

Tabela 16.41 Esquema de triagem e diagnóstico para DMG.

TOTG em uma etapa (consenso da IADPSG*) 75 g

Estado	Glicose plasmática (mg/dℓ)
Jejum	≥ 92
1 h	≥ 180
2 h	≥ 153

Em duas etapas: TCG 50 g (consenso do NIH) (primeira etapa) e TOTG 100 g (segunda etapa)

	Glicose plasmática (mg/dℓ)		
		TOTG 100 g	
Estado	TCG 50 g	Carpenter/Coustan	NDDG[+]
Jejum		95	105
1 h	≥ 140[‡]	180	190
2 h		155	165
3 h		140	145

*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups.

+National Diabetes Data Group.

‡ O American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda 135 mg/d ℓ para minorias étnicas de alto risco com maior prevalência de DMG.

- Duas ou mais das concentrações plasmáticas venosas devem alcançar o valor de referência ou ultrapassá-lo para um diagnóstico positivo. O teste deve ser realizado pela manhã, depois de uma noite de jejum de 8 a 14 h e depois de pelo menos 3 dias de dieta sem restrição (≥ 150 g de carboidratos por dia) e atividade física não limitada. O indivíduo deve permanecer sentado e não deve fumar durante o teste
- Com ambas as abordagens, o diagnóstico de DMG baseia-se no TOTG.

❑ Limitações

- Dieta prévia de > 150 g de carboidratos por dia, necessidade de interromper o etilismo e atividade não restrita durante 3 dias antes da realização do teste
- Teste realizado pela manhã, depois de 10 a 16 h e jejum. Nenhuma medicação, fumo de cigarro ou exercício (permanecer sentado) durante o teste
- Não deve ser realizado durante a recuperação de doença aguda, estresse emocional, cirurgia, traumatismo, gravidez, falta de atividade devido a doença crônica; por conseguinte, tem valor limitado ou nenhum valor em pacientes hospitalizados
- Certos fármacos devem ser interrompidos várias semanas antes da realização do teste (p. ex., diuréticos orais, anovulatórios orais e fenitoína). A dose de glicose é consumida dentro de 5 min
- O TOTG não está indicado nas seguintes condições:
  - Hiperglicemia em jejum persistente (> 140 mg/dℓ)
  - Normoglicemia em jejum persistente (< 110 mg/dℓ)
  - Pacientes com achados clínicos típicos de DM e glicose plasmática aleatória de > 200 mg/dℓ
  - Diabetes secundário (p. ex., síndromes hiperglicêmicas genéticas, após administração de determinados hormônios)
  - O TOTG nunca deve ser usado para a avaliação da hipoglicemia reativa
  - O TOTG tem valor limitado para o diagnóstico de DM em crianças.

Leitura sugerida

Standards of Medical Care in Diabetes – 2014 position statement. *Diabetes Care.* 2014; 37(1):S14–S80.

GLICOSE, URINA

❑ Definição

- A detecção de glicose em uma tira reagente semiquantitativa ou comprimidos de Clinitest constitui um método insensível de triagem para diabetes melito tipo 2. A elevada taxa de resultados falso-negativos sugere que a tira reagente para urina não é adequada como teste de triagem. Além disso, nem todos os pacientes com glicosúria apresentam diabetes. A glicosúria pode ocorrer quando houver defeitos da função tubular renal, conforme observado na acidose tubular renal tipo 2 (proximal) e na glicosúria renal familiar, um distúrbio genético associado à perda de sal, poliúria e depleção de volume
- Valores de referência: ver Tabela 16.42.

Tabela 16.42 Valores normais para glicose na urina.

Tipo de amostra	Valor
Urina de 24 h	0,04 a 0,21 g/dia
Urina aleatória	Em mg/g de creatinina
Homens	
< 40 anos	3 a 181
> 40 anos	19 a 339
Mulheres	
< 40 anos	5 a 203
> 40 anos	8 a 331

❑ Uso

- Ajudar a avaliar a glicosúria e defeitos tubulares renais
- Tratamento do DM.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Qualquer causa de aumento do nível de glicemia
- Distúrbios endócrinos (DM, tireotoxicose, gigantismo, acromegalia, síndrome de Cushing)
- Traumatismo significativo
- Acidente vascular encefálico
- Infarto do miocárdio
- Terapia com esteroides orais
- Queimaduras, infecções
- Feocromocitoma

Valores diminuídos

- Tratamento com ácido ascórbico, levodopa ou diuréticos mercuriais.

❑ Limitações

- A exposição prolongada da amostra de urina em temperatura ambiente diminui os resultados da glicose, devido à contaminação microbiana e à glicólise
- Uma densidade de > 1,020 e o aumento do pH provocam redução da sensibilidade e níveis de glicose

falsamente baixos.

GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE (G6 PD)

❑ Definição

- A G6 PD catalisa a etapa inicial na derivação de hexose monofosfato e é de importância crítica na proteção dos eritrócitos contra a lesão oxidativa. A deficiência de G6 PD resulta em rigidez e lise dos eritrócitos, afetando preferencialmente células mais velhas. A deficiência de G6 PD é uma anormalidade hereditária (ligada ao sexo)
- Teste de triagem: expresso como normal ou deficiente
- Valores de referência (ensaio quantitativo): 7,0 a 20,5 U/g de Hb.

❑ Uso

- O ensaio da G6 PD é usado quando há suspeita de deficiência de G6 PD (degradação anormal dos eritrócitos).

❑ Interpretação

Valores diminuídos

- Anemia hemolítica
- Todos os indivíduos com favismo (mas nem todas as pessoas com diminuição da G6 PD apresentam favismo).

❑ Limitação

- Esse ensaio não deve ser usado após uma crise hemolítica em afrodescendentes portadores da variante A–, visto que os reticulócitos (elevados após hemólise aguda) podem ter a enzima em quantidades suficientes para produzir resultados normais errôneos. Maioria dos indivíduos com deficiência de G6 PD, quando apropriado.

GLOBULINA DE LIGAÇÃO DA TIROXINA (TBG)

❑ Definição

- Essa glicoproteína constitui o principal transportador de T3 e T_4. Declina com a idade, paralelamente com a T_4 e T_3 totais e livres. Estas últimas alterações são acompanhadas de aumento da rT_3 e do índice de rT_3, sugerindo uma diminuição da conversão periférica de T_4 em T_3, e não uma alteração no comportamento secretor da própria glândula tireoide. Com a disponibilidade de testes mais aperfeiçoados para o hormônio tireóideo livre, o teste da TBG é raramente usado para avaliar o estado do hormônio de ligação da tireoide
- Valores de referência:
  - ▼ Homens: 1,2 a 2,5 mg/dℓ
  - ▼ Mulheres: 1,4 a 3,0 mg/dℓ

❑ Uso

- Diagnóstico de excesso de TBG genético ou idiopático
- Algumas vezes utilizada para a detecção de carcinoma da tireoide diferenciado recorrente ou metastático, especialmente do tipo folicular, e nos casos em que o paciente apresentou níveis elevados devido a carcinoma
- Para diferenciar as concentrações elevadas/diminuídas deT_3 ou T_4 totais, em consequência de alterações da TBG; mesmo propósito da captação de T_3 por resina e índice de tiroxina livre.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Gravidez
- Certos fármacos e substâncias (p. ex., estrogênios, anovulatórios orais, perfenazina, clofibrato, heroína, metadona) Tumores produtores de estrogênio
- Doença sistêmica, em que ocorre elevação precoce
- Porfiria intermitente aguda
- Hepatite aguda ou crônica
- Tireoidite subaguda indolor linfocítica
- Recém-nascidos
- Hereditários
- Idiopáticos
- O aumento da TBG está associado a níveis séricos elevados de T_3 e diminuição da captação de T_3 por resina; existe uma associação inversa para a TBG diminuída.

Valores diminuídos

- Nefrose e outras causas de hipoproteinemia pronunciada, como doença hepática, doença grave (tardia), estresse (a pré-albumina ligadora da tiroxina [TBPA] também está diminuída)
- Deficiência de TBG, genética ou idiopática
- Acromegalia (a TBPA também está diminuída)
- Acidose grave
- Certos fármacos (p. ex., androgênios, esteroides anabolizantes, glicocorticoides [a TBPA está elevada])
- Tumores produtores de testosterona
- Doença importante, estresse cirúrgico, desnutrição proteica, má absorção em decorrência de várias causas.

❑ Limitações

- Ligação diminuída da T_3 e da T_4 devido a fármacos (salicilatos, fenitoína, Orinase, Daibinese, penicilina, heparina, barbital).

GLOBULINA DE LIGAÇÃO DOS HORMÔNIOS SEXUAIS

❑ Definição

- A globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) é uma glicoproteína sintetizada no fígado, que se liga à testosterona e 5-di-hidrotestosterona com alta afinidade e ao estradiol com afinidade ligeiramente menor. Tipicamente, a SHBG circula em concentrações mais altas nas mulheres do que nos homens, devido à maior razão entre estrogênios e androgênios nas mulheres. A administração de androgênios tende a estar associada a níveis diminuídos de SHBG. Como a ocorrência de variações nos níveis da proteína transportadora pode afetar a concentração de testosterona na circulação, os níveis de SHBG costumam ser medidos como suplementos da determinação da testosterona total. O "índice de androgênio livre" (IAL), calculado como a razão entre testosterona total e SHBG, demonstrou ser um indicador útil do estado anormal dos androgênios em condições como o hirsutismo
- Valores de referência: ver Tabela 16.43.

Tabela 16.43 Valores de referência da globulina de ligação dos hormônios sexuais.

Grupo	95% centrais (nmol/ℓ)	Mediana (nmol/ℓ)
Homens	13 a 71	32

Mulheres (não grávidas)	18 a 114	51

❑ Uso

- Diagnóstico e acompanhamento de mulheres com sinais ou sintomas de excesso de androgênio (p. ex., síndrome dos ovários policísticos e hirsutismo idiopático)
- Como exame complementar no monitoramento da terapia com esteroides sexuais e antiandrogênios
- Como exame complementar no diagnóstico dos distúrbios da puberdade
- Como exame complementar no diagnóstico e acompanhamento da anorexia nervosa.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipertireoidismo
- Cirrose hepática
- Gravidez
- Fármacos: estrogênios (p. ex., certos anovulatórios orais), fenitoína [indução das enzimas hepáticas]
- Uso de dexametasona no tratamento de mulheres com hirsutismo hiperandrogênico.

Valores diminuídos

- Hirsutismo
- Acne vulgar
- Síndrome dos ovários policísticos
- Hipotireoidismo
- Acromegalia
- Doença de Cushing
- Hiperprolactinemia

❑ Limitações

- Pode ocorrer aumento da SHBG com a idade, nos estados de hiperestrogênio, perda de peso acentuada e exercício crônico, infecção pelo HIV, cirrose
- Os níveis diminuídos de SHBG também podem ser devidos a obesidade e nefropatias com perda de proteína.

GLUCAGON

❑ Definição

- Hormônio polipeptídico secretado pelas células alfa das ilhotas do pâncreas
- Estimula a produção de glicose no fígado e a oxidação de ácidos graxos
- Valores de referência (por idade):
  - Recém-nascido (1 a 3 dias): 0 a 1.750 pg/mℓ
  - Criança (4 a 14 anos): 0 a 148 pg/mℓ
  - Adulto: 20 a 100 pg/mℓ

❑ Interpretação

Valores elevados

- Glucagonoma
- Diabetes melito

- Insuficiência renal crônica
- Hiperlipoproteinemia tipos III e IV
- Estresse intenso, infecções, traumatismo, queimaduras, cirurgia e hipoglicemia aguda.

Valores diminuídos

- Fibrose cística
- Pancreatite crônica.

GLUCAGON, TESTE DE ESTIMULAÇÃO DO

❑ Definição e uso

- Observa-se a ausência de elevação do glucagon após estimulação com arginina na deficiência de glucagon, como fibrose cística e pancreatite crônica
- Esse teste é de utilidade clínica rara
- Após uma noite de jejum, administra-se uma infusão IV de 0,5 g de arginina/kg (não > 30 g) durante 30 min. Amostras de jejum devem ser coletadas aos 15, 30, 45 e 60 min
- Valores de referência: concentração máxima de glucagon em 30 min: 100 a 1.500 pg/mℓ.

❑ Limitações

- A arginina também estimula a insulina
- Observa-se uma resposta exagerada no diabetes melito, na insuficiência renal crônica e na insuficiência hepática.

GONADOTROPINA CORIÔNICA HUMANA (hCG)

❑ Definição

- Este hormônio glicoproteico, também conhecido comoβ-hCG e gonadotropina coriônica, é produzido pela placenta, com semelhança estrutural aos hormônios hipofisários FSH, TSH e LH. O teste da hCG é amplamente usado para a detecção de gravidez. É também usado como marcador tumoral para o coriocarcinoma e alguns tumores de células germinativas.
- Valores de referência: ≥ 5,0 mUI/ℓ (geralmente indicador de gravidez; Tabela 16.44).

❑ Uso

- Diagnóstico de gravidez
- Investigação de suspeita de gravidez ectópica
- Monitoramento de pacientes com fertilização *in vitro.*

❑ Interpretação

Valores elevados

- Gravidez normal
- Interrupção recente de gravidez
- Doença trofoblástica gestacional
- Coriocarcinoma e alguns tumores de células germinativas
- Mola hidatiforme

Tabela 16.44 Faixas representativas da gonadotropina coriônica humana (hCG) durante a gravidez normal.

Idade gestacional aproximada (semanas pós-concepção)	Faixa aproximada de hCG (mUI/mℓ)
0,2 a 1	5 a 50
1 a 2	50 a 500
2 a 3	100 a 5.000
3 a 4	500 a 10.000
4 a 5	1.000 a 50.000
5 a 6	10.000 a 100.000
6 a 8	15.000 a 200.000
8 a 12	10.000 a 100.000

Valores diminuídos

- Ameaça de aborto; microaborto
- Gravidez ectópica

❑ Limitações

- Podem ser observadas elevações falsas (hCG fantasma) em pacientes que apresentam anticorpos antianimais ou heterófilos humanos
- Pacientes que foram expostas a antígenos animais, seja no ambiente, seja como parte de tratamento ou procedimento de imagem, podem apresentar anticorpos antianimais circulantes. Esses anticorpos podem interferir nos reagentes do ensaio, produzindo resultados não confiáveis.

GORDURA FECAL

❑ Definição

- Teste para esteatorreia ou gordura em excesso nas evacuações, devido à presença de gordura. Ajuda a estimar a porcentagem de gordura dietética que não é absorvida pelo organismo
- Valores de referência: < 7 g de gordura por 24 h.

❑ Uso

- Exame complementar no diagnóstico de má absorção
- Como acompanhamento de outros exames de fezes e de sangue para investigar a causa de diarreia crônica e evacuação de fezes moles, gordurosas e de odor fétido (esteatorreia).

❑ Interpretação

- O indivíduo que consome 100 g de gordura por dia deve eliminar uma quantidade mé-dia de gordura fecal de < 7 g/24 h. A excreção fecal de mais de 7 g de gordura durante um período de 24 h ou de mais de 7% do aporte de gordura no decorrer de um período de 3 dias indica má absorção de gordura ou má absorção com esteatorreia.

Valores elevados

- A ausência ou diminuição significativa das enzimas pancreáticas, amilase, lipase, trip-sina e quimiotripsina, limita a digestão dos lipídios, das proteínas e dos carboidratos, resultando em esteatorreia devido à má absorção de gordura
- A condição subjacente da esteatorreia inclui
  - ▼ Doença celíaca
  - ▼ Pancreatite crônica

- ▼ Doença de Crohn
- ▼ Fibrose cística
- ▼ Cálculos biliares (colelitíase)
- ▼ Câncer de pâncreas
- ▼ Pancreatite.

Valores diminuídos

- NA.

❑ Limitações

- Para uma coleta de fezes de 72 h, é necessário consumir 50 a 150 g de gordura por dia, durante 2 a 3 dias antes e no decorrer do período de coleta das fezes. A gordura deve consistir em triglicerídios de cadeia longa (como óleo de milho ou azeite de oliva, mas não manteiga)
- Podem ser obtidos resultados falso-positivos devido à presença de óleo mineral ou óleo de rícino na amostra.

GRELINA

❑ Definição e uso

- A grelina é uma proteína de 3,5-kDa de 28 aminoácidos, que atua como ligante natural do receptor secretagogo do hormônio do crescimento. Com base em sua estrutura, tratase de um membro da família motilina de peptídios. Quando administrada perifericamente ou no SNC, a grelina estimula a secreção de hormônio do crescimento, aumenta a ingestão de alimento e produz ganho de peso. A grelina, que é produzida pelo estômago, aumenta durante períodos de jejum ou em condições associadas a um balanço energético negativo, como inanição ou anorexia. Em contrapartida, os níveis de grelina estão baixos após o consumo de alimentos ou quando houver hiperglicemia, bem como na obesidade. Evidências crescentes indicam que a grelina desempenha um papel central na regulação neuro-hormonal da ingestão de alimento e homeostasia energética
- Valores de referência (níveis plasmáticos em jejum): aproximadamente 550 a 650 pg/mℓ.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Jejum
- Caquexia e anorexia

Valores diminuídos

- Após o consumo de alimentos

❑ Limitações

- Esse teste não está rotineiramente disponível em muitos laboratórios clínicos comerciais.

HAPTOGLOBINA

❑ Definição

- A haptoglobina é uma glicoproteína sintetizada principalmente no fígado. Sequestra a Hb livre liberada dos eritrócitos hemolisados, que é transportada pelos macrófagos até o fígado, onde o heme é degradado a bilirrubina. A mesma função é desempenhada pela hemopexina e, em particular, pela albumina. A haptoglobina também é um reagente de fase aguda

- Valores de referência: 36 a 195 mg/dℓ.

❑ Uso

- Teste mais sensível para destruição dos eritrócitos; ausente quando a taxa de destruição é o dobro do normal
- Indicador de hemólise crônica (p. ex., esferocitose hereditária, deficiência de PK, doença falciforme, talassemia major, AP não tratada)
- No diagnóstico da reação transfusional ao comparar as concentrações em amostras pré-e pós-transfusão. Na reação pós-transfusional, o nível sérico de haptoglobina diminui em 6 a 8 h; dentro de 24 h, é de < 40 mg/dℓ ou < 40% do nível pré-transfusional
- Em estudos de paternidade, pode ajudar ao determinar os fenótipos da haptoglobina
- Avaliar distúrbios conhecidos ou suspeitos envolvendo um processo inflamatório difuso ou destruição tecidual, conforme indicado pelos níveis elevados.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Condições associadas a aumento da VHS e daα-2 globulina (infecções, inflamação, traumatismo, necrose tecidual, hepatite, escorbuto, amiloidose, síndrome nefrótica, neo plasias disseminadas como linfomas e leucemias, doenças do colágeno, como febre reumática, AR e dermatomiosite). Por conseguinte, essas condições podem mascarar a presença de hemólise concomitante
- Um terço dos pacientes com doença biliar obstrutiva
- Terapia com esteroides ou androgênios
- Anemia aplásica (níveis normais a muito elevados)
- DM
- Tabagismo
- Envelhecimento
- Defeitos da membrana eritrocitária ou metabólicos (deficiência de G6 PD, esferocitose hereditária, hemoglobinúria paroxística noturna).

Valores diminuídos

- Hemoglobinemia (relacionada com a duração e a gravidade da hemólise) devido a
  - Hemólise intravascular (p. ex., esferocitose hereditária com hemólise acentuada, deficiência de PK, anemia hemolítica autoimune, algumas reações transfusionais)
  - Hemólise extravascular (p. ex., hemorragia retroperitoneal volumosa)
  - Hemólise intramedular (p. ex., talassemia, anemias megaloblásticas, anemias sideroblásticas)
  - Ausência genética em 1% da população branca e em 4 a 10% dos negros norte-ame ricanos
  - Doença hepática parenquimatosa (especialmente cirrose)
  - Perda de proteína pelos rins, trato GI e pele
  - Lactância, gravidez
  - Desnutrição.

❑ Limitações

- Níveis baixos de haptoglobina são normais nos primeiros 3 a 6 meses de vida. A hap-toglobina é um reagente de fase aguda, que aumenta quando houver inflamação ou necrose tecidual
- São conhecidos três fenótipos principais de haptoglobina; HP 1-1, 2-1 e 2-2. A HP 1-1 circula como monômero, e a HP 2-1 e 2-2, como polímeros
- São observadas variações interlaboratoriais significativas em amostras de soro de indi-víduos saudáveis.

HEMATÓCRITO

❑ Definição e Uso

- O hematócrito (Hct) é a razão entre eritrócitos centrifugados e plasma, refletindo o volume constituído pelos eritrócitos. Pode ser efetuado manualmente após centrifugação ou calculado em contadores automáticos como produto do VCM e da contagem de eritrócitos. Expresso como porcentagem
- Valores de referência (adultos): 37 a 47% para mulheres e 42 a 52% para homens.

❑ Interpretação

- As anormalidades do Hct seguem paralelamente as da Hb.

❑ Limitações

- Podem ocorrer erros em pacientes com policitemia vera, bem como naqueles com contagens muito altas de leucócitos, devido a aumento do creme leucocitário, aglutinação dos eritrócitos e plaquetas grandes. Esses erros são mais pronunciados nos métodos manuais
- Erros em ambas as metodologias também podem ocorrer em pacientes com pressão osmótica do plasma anormal. Esses erros são minimizados com as máquinas de geração atual
- Além disso, podem ocorrer erros técnicos na preparação do sangue, podendo resultar em valores falsos (ver "Hemoglobina", adiante). No sangue mantido em temperatura ambiente por mais de 6 h, o Hct e o VCM estão elevados, devido ao intumescimento dos eritrócitos, enquanto as contagens e índices eritrocitários permanecem estáveis por 24 h.

HOMOCISTEÍNA*

❑ Definição

- A homocisteína (Hcy) total é um aminoácido que contém tiol, produzido pela desmetilação intracelular da metionina em cisteína. A tHcy elevada tem propriedades aterogênicas e protrombóticas primárias. As elevações da homocisteína plasmática podem resultar de defeitos genéticos; de deficiências nutricionais de vitamina B_6 (piridoxina), vitamina B_{12} e ácido fólico; de algumas condições clínicas crônicas, como insuficiência renal crônica; e de determinados fármacos. A forma mais comum de hiper-homocisteinemia genética resulta da produção de uma variante termolábil da metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR). A homozigosidade para essa forma de MTHFR constitui uma causa relativamente comum de Hcy total (tHcy) elevada na população geral (5 a 14%). Níveis acentuadamente elevados de tHcy são encontrados em pacientes com homocistinúria (hiper-homocisteinemia), um distúrbio genético raro de enzimas envolvidas no meta-bolismo da homocisteína. Esses pacientes exibem tromboembolismo arterial e venoso, arteriosclerose precoce grave, retardo mental, osteoporose e anormalidades oculares. Níveis moderadamente elevados de tHcy estão associados a defeitos genéticos menos graves. A hiper-homocisteinemia moderada é um fator de risco independente para tromboembolismo venoso e arterial, porém menos pronunciado do que os outros fatores de risco bem estabelecidos. Em consequência, não se recomenda a triagem populacional para o nível total de Hcy
- Valores de referência: 5,0 a 15µmol/ℓ.

❑ Uso

- Os níveis elevados de tHcy podem ser usados para excluir ou confirmar deficiências de vitamina B_{12} ou de folato
  - ▼ Recomenda-se a realização do teste em pacientes em uso de medicamentos que interferem no estado do folato (metotrexato, antiepilépticos), em vegetarianos sem suplementação da vitamina B_{12}, quando houver anemia inexplicada, neuropatia periférica ou mielopatia, abortos espontâneos recorrentes ou

infertilidade

▼ Recomenda-se também a realização do teste para pacientes com 40 anos de idade que apresentam doença arterial coronária, a fim de descartar a possibilidade de homo cistinúria

- Os níveis elevados de tHcy também têm sido usados como fator de risco independente de doença coronariana ou doença vascular cerebral. O tratamento da hiper-homocistinemia moderada com suplementação de ácido fólico para proteção cardiovascular primária e secundária obteve resultados inconsistentes e, no momento atual, não pode ser rotineiramente recomendado.

❑ Interpretação

- A hiper-homocistinemia tem sido classificada da seguinte maneira:
  - ▼ Moderada: 15 a 30 µmol/ℓ
  - ▼ Intermediária: 30 a 100 µmol/ℓ
  - ▼ Grave: > 100 µmol/ℓ

Valores elevados

- Deficiência de vitamina B12, vitamina B_6 ou de folato
- Hipotireoidismo
- Insuficiência renal crônica
- Coronariopatia

Valores diminuídos

- Síndrome de Down
- Gravidez
- Hipertireoidismo
- Diabetes melito precoce

❑ Limitações

- O plasma (ou soro) deve ser separado imediatamente na coleta para evitar a síntese contínua de Hcy pelos eritrócitos
- As amostras precisam ser imediatamente conservadas em gelo e o soro centrifugado também imediatamente, antes da formação de um coágulo completo, para prevenir re-sultados errôneos devido à presença de fibrina
- Certos fármacos, como anticonvulsivantes, metotrexato ou óxido nitroso, podem inter-ferir no ensaio
- O tabagismo e o consumo de café aumentam os níveis de tHcy
- A variabilidade intrapessoal é de aproximadamente 8%; pode alcançar até 25% em pacientes com hiper-homocistinemia
- Em geral, uma única medida da tHcy é considerada adequada.

Leitura sugerida

Clarke R, Daly L, Robinson K *et al*. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991; 324:1149–1155.

Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA *et al*. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteine mia in young adults. *Blood*. 2003; 101:2483–2488.

Refsum H, Smith AD, Ueland PM *et al*. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clin Chem*. 2004; 50:3–32.

Wierzbodi AS. Homocysteine and cardiovascular disease: A review of the evidence. *Diab Vasc Dis*. 2007; 4:143–149.

HEMOGLOBINA

❑ Definição

- A hemoglobina (Hb) é a proteína respiratória dos eritrócitos, constituída de 3,8% de heme e 96,2% de globina. Existem mais de 800 variantes, devido a mutações na molécula de globina
- Valores de referência (adultos): 12-16 g/dℓ nas mulheres e 14 a 18 g/dℓ nos homens.

❑ Uso

- A Hb é de grande utilidade na detecção de anemias ou eritrocitose.

❑ Interpretação

Valores diminuídos

- A Hb encontra-se reduzida em todas as anemias, na maioria dos casos como consequência de outra doença subjacente ou deficiência (ferro, folato, vitamina B_{12}).

Valores elevados

- A Hb apresenta-se mais elevada como resposta fisiológica a grandes altitudes, devido à baixa pressão de oxigênio, ou na doença pulmonar ou cardíaca avançada
- Certas neoplasias mieloproliferativas, especialmente a policitemia vera, exibem uma ele-vação inapropriada da Hb.

HEMOGLOBINA A_{1C}

❑ Definição

- A glicose combina-se com a Hb continuamente e quase de modo irreversível durante o tempo de sobrevida dos eritrócitos (120 dias). Por conseguinte, a Hb glicosilada (GHb) será proporcional ao nível plasmático médio de glicose nas 6 a 12 semanas precedentes. Pode ser expressa como HbA_{1C} ou como total de A_{1b}, A_{1a} ou A_{1c}
- Os valores podem não ser comparáveis com o uso de diferentes metodologias e até mes-mo com diferentes laboratórios usando a mesma metodologia
- Valores de referência (Recomendações da ADA, de 2010):
  - ▼ < 5,6%
  - ▼ Risco aumentado de 5,7 a 6,4% para diabetes melito
  - ▼ > 6,5% faixa diabética
- A interpretação dos níveis de HbA1c não é intuitivamente evidente para muitos pacientes com DM, que estão acostumados a raciocinar em termos de níveis de glicemia. A American Diabetes Association (ADA) exigiu que os laboratórios expressem os resultados da HbA_{1c} como glicemia média estimada (GMe). A ADA acredita que a GMe será de compreensão mais fácil para os pacientes, levando a uma melhora no tratamento do DM
- A fórmula recomendada para calcular a GMe é a seguinte:

$$\text{GMe (mg/d}\ell) = 28{,}7 \times \text{Hemoglobina } A_{1c} - 46{,}7$$

❑ Uso

- Monitoramento da adesão e controle a longo prazo do nível glicêmico em pacientes com diabetes melito
- Índice de controle diabético (relação direta entre controle inadequado e desenvolvimento de complicações)
- Previsão de desenvolvimento e progressão de complicações microvasculares diabéticas
- Possivelmente para diagnóstico de DM. A sua utilidade ainda precisa ser determinada.

❑ Interpretação

- O teste da A1C deve ser realizado pelo menos 2 vezes por ano em pacientes que estão preenchendo as

metas de tratamento (ou que apresentam controle estável da glicemia)

- O teste da A1C deve ser realizado trimestralmente em pacientes cujo tratamento foi mo-dificado ou que não estejam preenchendo as metas glicêmicas
- Foi constatado que a redução da A1C abaixo ou em torno de 7% reduz as complicações microvasculares e neuropáticas do diabetes tipo 1 e tipo 2. Por conseguinte, para a prevenção da doença microvascular, a meta da A_{1c} para homens e mulheres não grávidas em geral é de < 7%
- Não há necessidade de preparação dietética nem jejum
- Um aumento certamente significa a existência de DM na ausência de outros fatores (ver adiante) (> 3 DP acima da média tem S/S = 99%/48%), porém a obtenção de um valor normal não exclui um comprometimento da tolerância à glicose. Valores abaixo da média normal não são observados no DM não tratado
- Pode aumentar dentro de 1 semana após a elevação do nível de glicemia, devido à in-terrupção da terapia, mas pode não declinar por um período de 2 a 4 semanas após a diminuição do nível de glicemia quando o tratamento é retomado
- O nível médio de glicemia nos primeiros 30 dias (dias 0 a 30) antes da obtenção de amostra para GHb contribui com aproximadamente 50% para o valor final da GHb, enquanto 90 a 120 dias contribuem apenas com cerca de 10%. O tempo levado para alcançar um novo estado de equilíbrio dinâmico é de aproximadamente 30 a 35 dias
- Quando o nível de glicemia em jejum é < 110 mg/dℓ, a HbA_{1c} está normal em > 96% dos casos
- Quando o nível de glicemia em jejum é de 110 a 125 mg/dℓ, a HbA_{1c} está normal em > 80% dos casos
- Quando o nível de glicemia em jejum é de > 126 mg/dℓ, a HbA_{1c} está normal em > 60% dos casos
- Um aumento de 1% na GHb está relacionado com uma elevação de cerca de 30 mg/dℓ na glicose
- Quando a HbA1c anual média é < 1,1 vez o LSN, as complicações renais e retinianas são raras; entretanto, ocorrem complicações em > 70% dos casos quando a HbA_{1c} é > 1,7 vez o LSN.

Valores elevados

- Hb fetal acima do normal ou 0,5% (p. ex., persistência heterozigota ou homozigota da HbF, transfusão fetomaterna durante a gravidez)
- Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
- Anemia ferropriva
- Esplenectomia
- Aumento dos níveis séricos de triglicerídios
- Etilismo
- Toxicidade do chumbo e dos opiáceos
- Tratamento com salicilatos

Valores diminuídos

- Redução da sobrevida dos eritrócitos (p. ex., anemias hemolíticas, perda de sangue)
- Após transfusões
- Gravidez
- Ingestão de grandes quantidades (> 1 g/dia) de vitamina C ou de vitamina E
- Hemoglobinopatias (p. ex., esferócitos), que produzem aumento ou diminuição variá-veis, dependendo do método de ensaio

HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA (MHC)

❑ Definição e uso

- A HCM é a concentração de Hb por contagem de eritrócitos. Tem valor limitado na classificação das anemias
- Valores de referência: 27 a 34 pg por eritrócito.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Anemias macrocíticas e lactentes, bem como recém-nascidos.

Valores diminuídos

- Anemias microcíticas e normocíticas.

HEMOGLOBINA S, TESTE DE SOLUBILIZAÇÃO (TS)

❑ Definição

- O TS (também denominado "triagem falciforme") foi desenvolvido como rápido rastre-amento da HbS. Os eritrócitos são lisados, e a Hb liberada é reduzida pelo hidrossulfito de sódio.

❑ Uso

- Os pacientes com traço falciforme são assintomáticos e não apresentam células falcifor-mes no esfregaço de sangue periférico. O diagnóstico definitivo é estabelecido por estudos das variantes de hemoglobina. A HbS reduzida é insolúvel e forma uma suspensão turva no TS
- A HbA e a maioria das outras hemoglobinas são solúveis nessas condições. Tanto a anemia falciforme (homozigota) quanto o traço falciforme podem ser detectados com esse procedimento.

❑ Limitações

- Transfusões recentes podem causar resultados falso-positivos e falso-negativos
- Podem ocorrer resultados falso-negativos nas seguintes condições:
  - Hb do paciente < 7 g/dℓ
  - Fenotiazinas
  - Não confiável para triagem de recém-nascidos, devido à concentração elevada de HbF e baixa porcentagem de HbS no primeiro ano de vida
- Podem ocorrer resultados falso-positivos nas seguintes condições:
  - Turvação aumentada (p. ex., amostras lipêmicas) β
- δ -globulinas anormais
  - Policitemia vera
  - Quantidade aumentada de corpúsculos de Heinz (p. ex., pós-esplenectomia)
  - Contagem aumentada de eritrócitos nucleados
  - Algumas variantes raras de Hb, como HbC Harlem ou C Georgetown.

HEMOGRAMA COMPLETO

❑ Definição

- O hemograma completo (HC) é um relatório numérico de todos os elementos figurados, bem como uma descrição de algumas de suas principais características. A maioria dos laboratórios usa contadores automáticos. O hemograma completo inclui as contagens de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, Hb, Ht (volume do concentrado de eritrócitos), volume plaquetário médio e outros parâmetros (descritos nos testes individuais). O hemograma completo pode ser solicitado como simples contagem dos elementos

figurados do sangue e índices eritrocitários, ou como teste incluindo a contagem diferencial dos leucócitos.

❑ Uso

- O hemograma completo é usado para rastreamento, sempre que houver suspeita de anormalidades nos eritrócitos, leucócitos ou plaquetas
- Novos analisadores são capazes de separar os reticulócitos e as plaquetas em populações jovens e maduras, o que ajuda a detectar a regeneração da medula óssea. Os contadores automáticos sinalizam anormalidades nos eritrócitos, leucócitos e plaquetas, levando ao exame do esfregaço de sangue periférico.

❑ Limitação

- É necessária uma coleta apropriada da amostra para um relato confiável e acurado do hemograma completo. Ocorrem resultados enganosos quando as amostras contêm coágulos, quando o sangue não é adequadamente misturado, ou quando houver eritrócitos aglutinados. Dificuldades específicas são descritas em cada linhagem.

HEPARINA ANTI-XA (HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR)

❑ Definição

- O ensaio Xa mede o nível plasmático funcional de várias heparinas usadas na prevenção ou no tratamento de eventos tromboembólicos. Não é uma medição direta da heparina. O ensaio mede a eficiência da heparina quando ligada à antitrombina, interferindo no efeito fisiológico do fator Xa sobre o fator II.

❑ Uso

- Eficiência da terapia com heparina não fracionada (HNF) e seus vários derivados (hepa-rinas de baixo peso molecular [HBPM], fondaparinux) e novos anticoagulantes antifator Xa, como rivaroxabana. Os efeitos quantitativos de cada um desses agentes constituem instrumentos úteis para estabelecer a eficácia da terapia. Na maioria dos laboratórios, utiliza-se um ensaio cromogênico. Embora o ensaio geralmente seja aplicável a todos os fármacos citados anteriormente, são necessários calibradores específicos para cada tipo de fármaco, possibilitando a produção de curvas específicas para determinação precisa da atividade
- Atualmente, estão sendo desenvolvidos calibradores para a rivaroxabana. Em geral, o ensaio não é usado para monitoramento da terapia com HNF, visto que o TTP usado rotineiramente é altamente sensível à atividade desse fármaco, e as diretrizes com base em evidências já estabeleceram o seu uso. Quando houver prolongamento do TTP basal (conforme observado em pacientes com anticoagulante lúpico, deficiência do “fator de contato”), o ensaio a-Xa pode substituir o uso do TTP. De modo semelhante, em pacientes com níveis muito elevados de fator VIII, o TTP pode subestimar o grau de anticoagulação produzido pela HNF, e o a-Xa plasmático fornece uma medida mais acurada do grau de anticoagulação
- Como a HNF é usada IV na maioria dos casos, uma vez estabelecida uma infusão contínua, o momento de obtenção da amostra não é relevante
- A realização do ensaio a-Xa não é necessária na maioria dos casos quando se administra HBPM, visto que são usadas doses fixas para fins profiláticos ou terapêuticos, com base no peso corporal. Existem situações em que o monitoramento com esse ensaio torna-se necessário, visto que o peso corporal não é totalmente representativo da distribuição ou da eficácia do fármaco: pacientes com comprometimento da função renal, gravidez, obesidade, caquexia, lactentes e queimaduras (rápidos deslocamentos dos líquidos corporais).

❑ Interpretação

- Os valores de referência para os níveis de a-Xa dependem do tipo, da dose, do esquema e das indicações da heparina. Na ausência de tratamento com heparina, as concentrações de a-Xa devem ser indetectáveis.

Faixas terapêuticas para adultos

- Infusão intravenosa de HNF: 0,30 a 0,70 UI/mℓ

- HBPM: 0,40 a 1,10 a-XaU/mℓ para duas doses ao dia ou 1,00 a 2,00 a-FXaU/mℓ para uma dose única ao dia. Deve-se obter uma amostra de sangue como teste "máximo", cerca de 4 h após a injeção subcutânea. Testes a-Xa aleatórios ou "mínimos" podem ser realizados quando existe uma preocupação de acúmulo de HBPM em pacientes com comprometimento da função renal
- *Uso profilático* da HBPM: 0,20 a 0,50 a-XaU/mℓ.

❑ Limitações

- É preciso ter muita atenção na preparação do plasma a ser analisado para eliminar a contaminação de plaquetas (as plaquetas, quando ativadas, liberam o fator plaquetário 4, uma potente proteína anti-heparina). É necessário uma centrifugação cuidadosa e adequada
- Podem ser obtidos resultados espuriamente baixos em pacientes com deficiência de antitrombina.

HEPARINA, ENSAIOS PARA TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR

❑ Definição

- A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) refere-se à trombocitopenia que se de-senvolve durante ou após a administração de heparina. Existem vários ensaios utiliza-dos, porém nenhum deles é totalmente satisfatório
- Dispõe-se de dois grupos de ensaios:
  - Imunológicos: ensaios ELISA: utilizam anticorpos IgG específicos; esses ensaios têm alto valor preditivo negativo e positivo
  - Funcionais: ensaio de liberação da serotonina, que constitui o padrão-ouro para o diagnóstico de TIH. Um ensaio funcional alternativo consiste na agregação plaquetária padronizada para uso da heparina como agente de agregação
- Valores normais
  - ELISA: negativo com densidade óptica de < 0,4
  - Ensaio de liberação da serotonina (depende da própria metodologia do laboratório): negativo ou positivo.

❑ Uso

- Deve-se efetuar um ensaio para TIH sempre que houver suspeita clínica de TIH.

❑ Limitações

- O ELISA requer técnicos experientes e bem treinados para a sua execução acurada
- A liberação de serotonina exige o uso de materiais radioativos. É realizada apenas em alguns laboratórios especializados.

HIATO ANIÔNICO

❑ Definição

- O hiato aniônico (HA) é uma aproximação aritmética da diferença entre ânions (23) e cátions (11) séricos medidos rotineiramente = 12 mmol/ℓ
- Os íons não medidos incluem proteínas (principalmente albumina) = 15 mmol/ℓ, ácidos orgânicos = 5 mmol/ℓ, fosfatos = 2 mmol/ℓ, sulfatos = 1 mmol/ℓ total = 23 mmol/ℓ
- Os cátions não medidos incluem o cálcio = 5 mmol/ℓ, o potássio = 4,5 mmol/ℓ, o mag-nésio = 1,5 mmol/ℓ total = 11 mmol/ℓ
- Calculado como Na+ – (Cl^- + HCO_3^-); valores normais típicos = 8 a 16 mmol/ℓ se o K^+ for incluído, o

valor normal = 10 a 20 mmol/ℓ o intervalo de referência varia de modo considerável, dependendo da instrumentação e entre indivíduos. O aumento do HA reflete a quantidade de ácidos orgânicos (p. ex., ácido láctico, cetoácidos) e fixos presentes

- O HA surgiu inicialmente como medida de controle de qualidade.

❑ Uso

- Identificar a causa de uma acidose metabólica
- Suplementar o controle de qualidade do laboratório, juntamente com seus componentes.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Orgânicos (p. ex., acidose láctica, cetoacidose)
- Inorgânicos (p. ex., administração de fosfato, sulfato)
- Proteína (p. ex., hiperalbuminemia, transitória)
- Exógenos (p. ex., salicilato, formato, para-aldeído, nitrato, penicilina, carbenicilina)
- Não totalmente identificados (p. ex., coma hiperglicêmico hiperosmolar não cetótico, uremia, intoxicação por etilenoglicol, metanol)
- Artificial
  - ▼ Nível sérico falsamente elevado de sódio
  - ▼ Nível sérico falsamente diminuído de cloreto ou de bicarbonato
- Quando o HA for > 12 a 14 mmol/ℓ, a cetoacidose diabética constitui a causa mais co-mum, a acidose urêmica é a segunda causa comum e, por fim, a ingestão de substâncias (p. ex., salicilatos, álcool metílico, etilenoglicol, álcool etílico) é a terceira causa mais comum; a acidose láctica sempre deve considerada quando essas três causas forem ex-cluídas. Em crianças pequenas, é preciso excluir erros inatos do metabolismo.

Valores diminuídos

- Hipoalbuminemia (causa mais comum), hipocalcemia, hipomagnesemia
- Artificial
- "Hipercloremia" na intoxicação por brometo (se a determinação do cloreto for por método colorimétrico)
- Elevação falsa nos níveis séricos de cloreto ou de HCO3–
- Redução falsa nos níveis de sódio (p. ex., hiperlipidemia, hiperviscosidade)
  - ▼ Aumento dos cátions não medidos
  - ▼ Hiperpotassemia, hipercalcemia, hipermagnesemia
- Aumento das proteínas no mieloma múltiplo, nas paraproteinemias, gamopatias poli-clonais (essas proteínas anormais têm cargas positivas e reduzem o HA)
- Superdosagem de lítio e brometo
- Alterações simultâneas dos íons podem anular-se entre si, de modo que o HA permanece inalterado (p. ex., elevação do Cl^- e diminuição do HCO_3^-). A alteração do HA deve ser igual à alteração do HCO_3^-; caso contrário, existe um distúrbio acidobásico misto, e não simples.

HIATO OSMOLAL

❑ Definição

- O hiato osmolal é um conceito matemático semelhante ao HA, que é utilizado para detectar alterações na concentração de solutos osmoticamente ativos, mais do que alterações iônicas. O hiato osmolal é calculado pela subtração da osmolalidade calculada da osmolalidade medida

- Valores de referência: < 10 mOsm/kg.

❑ Uso

- O hiato osmolal tem sido utilizado para estimar o álcool sanguíneo. A osmolalidade sérica aumenta 22 mOsm/kg para cada 100 mg/dℓ de etanol; por conseguinte, o álcool sanguíneo estimado (mg/dℓ) = hiato osmolal × 100 ÷ 22.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Diminuição do conteúdo de água sérica:
  - Hiperlipidemia (o soro aparece lipêmico)
  - Hiperproteinemia (proteína total > 10 g/dℓ)
- Substâncias de baixo peso molecular adicionais no soro (a osmolalidade medida é de > 300 mOsm/kg de água)
- Etanol; um hiato osmolal especialmente grande com nível de etanol baixo ou apenas moderadamente elevado deve levantar a possibilidade de outra toxina de baixo peso molecular (p. ex., metanol)
  - Metanol
  - Álcool isopropílico
  - Manitol (pode-se utilizar o hiato osmolal para detectar o acúmulo de manitol infundido no soro)
  - O etilenoglicol, a acetona, a cetoacidose e o para-aldeído resultam em hiato osmolal relativamente pequeno, mesmo com níveis letais
- Pacientes em estado grave, especialmente aqueles em estado de choque, com acidose (láctica, diabética, alcoólica) e insuficiência renal.

❑ Limitações

- Erro analítico do laboratório
  - Um erro aleatório cometido em todas as medições pode acrescentar ou subtrair ≤ 15 mOsm/kg
  - Uso de tubos de coleta de sangue incorretos.

HLA E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA/REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE À MEDICAÇÃO

❑ Definição

- As proteínas codificadas pelos genes HLA da classe I e classe II no complexo principal de histocompatibilidade (MHC) são altamente polimórficas e essenciais no reconhecimento imune do próprio *versus* não próprio. A variação HLA representa um determinante crucial da rejeição de transplante e suscetibilidade a grande número de doenças infecciosas e autoimunes. Além disso, o desequilíbrio de ligação estende-se a múltiplos genes HLA e não HLA no MHC. A identificação de marcadores de suscetibilidade a doenças específicas (risco) e protetores pode ser usada no perfil imunogenético, na avaliação dos riscos e nas decisões terapêuticas. Os genes de predisposição HLA conhecidos e sua associação a autoimunidade, doenças infecciosas e sensibilidades/efeitos colaterais de fármacos são constantemente aprimorados; novas associações emergem continuamente como resulta-do do maior conhecimento do mapa genético HLA.

❑ Uso

- O uso de vários métodos de tipagem HLA introduziu confusão na interpretação das associações com doenças. Por exemplo, muitos estudos iniciais, que usaram métodos de tipagem sorológicos, identificaram uma associação com DR4 para a AR. Como o DR4 tem muitos alelos diferentes, alguns dos quais estão

associados à AR, enquanto outros não, as associações geralmente foram mais fracas do que quando alelos precisos foram subsequentemente investigados. Estudos posteriores, utilizando métodos com base no DNA, demonstraram consistentemente que, nos indivíduos brancos, os alelos *DRB1*04:01*, **04:04*, **04:05* e **04:08* estão altamente associados à AR. Outro exemplo é a espondilite anquilosante (EA) e HLA-B27. De acordo com as estimativas, o HLA-B27 contribui apenas com 16 a 50% do risco genético total. A associação mais forte com AS é *HLA-B*27:05* entre japoneses e *HLA-B*27:04* entre chineses. Existem associações menos frequentes com os alelos *HLA-B*27:01, *27:02, *27:03, *27:04, *27:07, *27:08 e *27:10*

- Variações nos locais de aminoácidos individuais também demonstraram resultados promissores na compreensão de associações com doenças. Por exemplo, na AR, os pesquisadores conseguiram demonstrar que muitas das associações HLA com AR são mais bem explicadas por diferenças nos aminoácidos específicos que ocorrem nas posições 11, 71 e 74 do HLA-DRB1; na posição 9 do HLA-B; e na posição 9 do HLA-DPB1, todos localizados em sulcos de ligação de peptídio. Essas diferenças nos aminoácidos respondem por muitas das associações do MHC com o risco de AR. Esses locais podem modular uma ligação diferencial a antígenos-chave envolvidos na autoimunidade
- É preciso considerar também as diferenças étnicas. A frequência de determinado alelo em uma população específica pode ser muito diferente daquela observada em outra população. Por exemplo, foi constatado que o DR4 não está associado à AR em judeus israelitas, visto que o seu alelo DR4 mais comum, DRB1*04:02, não está associado à doença. Pela mesma razão, em estudos de associações de doença, o grupo de controle com o qual o grupo de pacientes precisa ser etnicamente igual para que os resultados sejam válidos. Variações entre populações de pacientes também são responsáveis por algumas diferenças observadas entre estudos
- Uma fração considerável de alelos HLA encontra-se em desequilíbrio de ligação (DL), a associação não aleatória de alelos em dois ou mais *loci*. Isso é muito importante na in-terpretação dos estudos de associações. Por exemplo, o haplótipo 8.1 ancestral estendese pela região MHC e inclui *A*01:01-C*07:01-B*08:01-DRB1*03:01-DRB3*01:01-DQA1*05:02-DQB1*02:01*. Como todos esses alelos podem estar associados e podem ocorrer juntos, torna-se difícil interpretar qual o *locus* primariamente responsável pelo risco de doença nesses casos
- Uma limitação nos estudos de populações é o fato de que os resultados não podem ser facilmente transferidos para um paciente específico. Os alelos que demonstraram estar associados a doenças consistem em alelos de suscetibilidade e são idênticos aos genes encontrados nos indivíduos normais, embora com menor frequência. Pode-se utilizar o cálculo do risco relativo (RR) para determinar a probabilidade de ocorrência da doença entre indivíduos positivos para o alelo, quando comparados com indivíduos negativos. O RR é a razão de probabilidade de ocorrência do evento entre o grupo exposto e o grupo não exposto
- Como os antígenos HLA conferem suscetibilidade a doenças? Os dados relativos à re-lação dos antígenos HLA com suscetibilidade a doenças continuam em nível das associações, e não dos mecanismos patológicos. Entretanto, as associações HLA que são reproduzíveis e fortes fornecem indícios importantes sobre o desenvolvimento de determinadas doenças reumáticas. Vários modelos foram postulados para explicar funcionalmente essas associações. Incluem a importância dos polimorfismos HLA nos seguintes aspectos:
  - Definição do repertório de linfócitos T durante o desenvolvimento
  - Definição do repertório de linfócitos T periféricos
  - Determinação dos peptídios antigênicos ligados e, portanto, apresentados ao sistema imune para reconhecimento
  - Produção de mimetismo molecular entre antígenos próprios e a própria molécula HLA ou peptídios que ela reconhece
  - Capacidade de afetar a apresentação HLA de peptídios estranhos ou antigênicos próprios a linfócitos T autorreativos

- ▼ Capacidade de influenciar o modo pelo qual a infecção, agentes exógenos ou "mime-tismo molecular" podem reativar linfócitos T silenciados em doenças autoimunes
- ▼ Capacidade de afetar a imunossupressão e o desenvolvimento de câncer de maneira importante por meio da perda da expressão gênica HLA, devido a infecções virais, mutações somáticas ou outras causas
- ▼ Capacidade de influenciar o processamento e a apresentação de antígenos

- ■ A identificação da base do mecanismo dessas associações com doenças pode levar a tratamentos novos e específicos, bem como a estratégias de prevenção
- ■ A seguir, é fornecida uma *lista de algumas das associações com doenças atualmente co-nhecidas, com base em várias publicações*:
  - ▼ Espondilite anquilosante: HLA-B*27 (especialmente HLA-B*27:05)
  - ▼ Doença celíaca: HLA-DQA1*05-DQB1*02:01, DQA1*03-DQB1*03:02
  - ▼ Uveíte:
- ■ Uveíte anterior aguda: *HLA-B*27* (especialmente *HLA-B*27:05).*
- ■ Doença de Behçet: *HLA-B*51,* com RR de apenas 6 a 10.
- ■ Coriorretinopatia de Birdshot: *HLA-A*29* (especialmente com *HLA-A*29:02*)
  - ▼ Glomerulonefrite membranosa idiopática e diabetes melito insulino dependente (ti-po 1):
- ■ *HLA-DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01; HLA-DRB1*04:01/04:02/04:05 DQA1*03-DQB1*03:02*
  - ▼ Narcolepsia: alelo *HLA-DQB1*06:02* no haplótipo *DRB1*15:01-DQA1*01:02- DQB1*06:02*. Os indivíduos homozigotos para *HLA-DQB1*06:02* correm maior risco de adquirir narcolepsia do que os indivíduos heterozigotos para esse alelo. Acredita-se que os heterozigotos com *HLA-DQB1*03:01, HLA-DQB1*05:01* e *-DQB1*06:01* sejam protetores
  - ▼ Artrite reumatoide:
- ■ *HLA-DRB1*04:01/04:04/04:05/04:08, DRB1*01:01* indivíduos brancos; *HLA DRB1*04:05* japoneses; *HLA-DRB1*14:02* norte-americanos nativos
- ■ HLA e sensibilidades/efeitos colaterais de fármacos:
  - ▼ O inibidor da transcriptase reversa, abacavir, e *HLA-B*57:01*, o agente profilático contra a gota, alopurinol, e *HLA-B*58:01*, e o antiepiléptico, carbamazepina, e *HLA-B*15:02*.

Leitura sugerida

Bharadwaj M, Illing P, Kostenko L. Personalized medicine for HLA-associated drug-hypersensitivity reactions. *Pers Med*. 2010; 7(5):495–516.

de Bakker PIW, McVean G, Sabeti PC *et al*. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease associa tion studies in the extended human MHC. *Nat Genet*. 2006; 38(10):1166–1172.

HLA Association of autoimmunity and infectious diseases Poster by Texas BioGene, 2008.

http://www.uptodate.com/contents/human-leukocyte-antigens-hla-a-roadmap

Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA *et al*. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012; 44:291.

Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens*. 2004; 64:631.

HLA E TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO

❑ Definição

- ■ O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênicas foi estabelecido como principal tratamento de escolha para neoplasias malignas hematológicas e outros distúrbios hematológicos ou imunes. O TCTH também emergiu como a imunoterapia à base de células mais comum para tratamento de

tumores sólidos. Prefere-se a seleção de um doador HLA idêntico ou quase idêntico, visto que os antígenos leucocitários humanos (HLA), o complexo principal de histocompatibilidade (NHC) nos seres humanos, podem desencadear uma resposta imune por meio de apresentação de peptídios variáveis ou reconhecimento de fragmentos polimórficos de moléculas HLA estranhas. A disparidade do HLA foi associada a fracasso do enxerto, reconstituição imune tardia, doença de enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) e mortalidade

- O HLA é um dos sistemas gênicos mais polimórficos do genoma humano. Consequen-temente, muitos pacientes carecem de doadores HLA compatíveis. Nesses últimos anos, como resultados dos avanços no teste e tipagem HLA, pesquisas extensas sobre o papel de cada incompatibilidade de *locus* HLA sobre o resultado clínico e maior conhecimento dos fatores de seleção de doadores, ficou mais fácil procurar e selecionar um doador par-cialmente compatível. Embora o papel dos anticorpos HLA específicos contra o doador (DSA) no transplante de órgãos sólidos esteja bem estabelecido, a sua importância no TCTH só recentemente está emergindo. A pesquisa de anticorpos HLA deve ser incorporada no processo de seleção de doadores para TCTH.

❑ Uso

- As necessidades de pesquisa do HLA podem ser muito diferentes, com base em vários protocolos de transplante e esquemas de condicionamento. É muito importante haver um comum acordo entre o programa de transplante e o laboratório de pesquisa de HLA, detalhando o algoritmo para teste, que deve ser individualizado para atender às necessidades de diferentes programas e coortes de pacientes. Com base nas exigências da ASHI, AABB, CAP e FACT, um algoritmo recomendado para a realização de teste é listado a seguir:
  - Novos candidatos a transplante:
    - Tipagem de alta resolução dos *loci* HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 e HLA-DQB1 e tipagem de resolução intermediária dos *loci* HLA-DQA1 e DRB345.
    - Triagem de anticorpos anti-HLA e identificação de especificidade utilizando um método altamente sensível, como, por exemplo, o teste de microesferas marcadas, *single antigen-bead (SAB)* Luminex.
    - Quando se identifica um paciente como portador de anticorpos DPB1 potentes por ocasião de sua avaliação pelo ensaio SAB Luminex, o paciente e doadores potenciais devem ser tipados para DPB1, a fim de confirmar a especificidade do anticorpo DPB1 e evitar a seleção de doadores com antígenos DPB1 correspondentes. A tipagem DPB1 também pode melhorar os resultados do transplante.
    - As transfusões recentes devem ser documentadas. É preciso um intervalo de pelo menos 2 a 3 semanas para a coleta de uma nova amostra para análise de anticorpos anti-HLA após a ocorrência de eventos sensibilizantes
  - Tipagem de doadores aparentados
    - Tipagem de resolução intermediária dos *loci* HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1
    - Quando compatível com o receptor, tipagem de alta resolução dos *loci* HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR1 e HLA-DQB1 e tipagem de resolução intermediária dos *loci* HLA-DQA1 e HLA-DRB345
    - Confirmação de identidade por meio de tipagem de resolução intermediária dos *loci* HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1 com uma nova amostra
  - Pesquisa e tipagem de doadores não aparentados
    - Se não for possível encontrar um doador aparentado compatível apropriado, deve-se iniciar a pesquisa de doadores não aparentados. Os médicos, coordenadores e equipe laboratorial de pesquisa HLA especializados em transplante estarão envolvidos na pesquisa e seleção do doador. Serão investigados o NMDP, o BMDW e registros de doadores individuais utilizando os dados de tipagem de alta resolução do paciente

- A tipagem de alta resolução dos *loci* HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 e HLA-DQB1 e a tipagem de resolução intermediária dos *loci* HLA-DQA1 e HLADRB345 são realizadas para seleção de doadores não aparentados. Uma tipagem DPB1 adicional pode melhorar os resultados para transplante
- Prefere-se um doador não aparentado com tipagem de alelos 10/10. Doadores não compatíveis serão avaliados caso a caso. Se o paciente tiver anticorpos anti-HLA, especialmente anticorpos contra a classe II, pode ser necessária uma prova cruzada final de linfócitos T e B com o doador não aparentado. Prefere-se o soro mais atual do paciente para prova cruzada final

▼ Pesquisa e tipagem de sangue de cordão umbilical

- Se não for possível encontrar um doador aparentado tipado apropriado, deve-se iniciar uma pesquisa para unidades de sangue de cordão umbilical. Serão pesquisados o NMDP, BMDW e registros de sangue de cordão umbilical individuais utilizando os dados de tipagem de alta resolução do paciente

■ Tipagem de alta resolução dos *loci* HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 e HLA-DQB1 e tipagem de resolução intermediária dos *loci* HLA-DQA1 e -DRB345 nos cordões umbilicais selecionados, segmentos fixos preferidos, quando disponíveis, podendo-se utilizar uma bolsa de cordão umbilical, bem como tipagem retrospectiva. Se os recursos forem limitados, sejam financeiros ou relacionados com o material de amostras, apenas a tipagem de alta resolução dos *loci* HLA-A, B e DRB1 será realizada

■ Quando não se dispõe de um doador familiar apropriado, a escolha de um doador não aparentado ou de sangue de cordão umbilical irá depender do grau de tipagem HLA, da dose de células da unidade de sangue de cordão umbilical, da ausência de transplante e de outras variáveis (idade do doador, sexo, incompatibilidade AB0, anticorpos anti-HLA etc.) passíveis de afetar os resultados do transplante

▼ Confirmação da identidade do paciente e do receptor

- *Repetir a tipagem HLA do receptor* utilizando uma nova amostra, de modo que a tipagem HLA do indivíduo seja confirmada antes da seleção final do doador para transplante de doador aparentado ou não aparentado
- *Repetir a tipagem HLA de um doador aparentado ou não aparentado de células-tronco* utilizando uma nova amostra, de modo que a tipagem HLA do doador seja confirmada antes da coleta de células-tronco. Para doadores não aparentados, os dados do registro são aceitáveis como a primeira dessas duas amostras
- *A tipagem de identidade* pode ser realizada por meio de tipagem de resolução intermediária de HLA-, HLA-B e HLA-DRB1 por PCR-SSOP
- *Os coordenadores do programa de transplante* são responsáveis pela solicitação da segunda amostra para tipagem de identidade antes que seja feita a seleção final do doador. Para os doadores, a tipagem do registro será considerada como primeira tipagem, e a tipagem de alta resolução estendida será considerada como segunda tipagem
- Para assegurar uma acurácia máxima:
  - Duas coletas de amostras em datas diferentes, sendo a segunda antes da seleção final do doador para doadores aparentados ou não aparentados ou sangue de cordão umbilical
  - Dois tipos de amostras (sangue e *swab* bucal) se a primeira amostra for de sangue. Os *swabs* bucais são aceitáveis como primeira ou segunda coletas, ou como ambas as coletas. O *swab* bucal é recomendado para pacientes com qualquer diagnóstico agudo, como, por exemplo, LMA e LLA com blastos
  - Dois métodos de teste, PCR-SSOP/SSP ou SBT

▼ Tipagem KIR

- O TCTH para leucemia pode desempenhar um importante papel em virtude de sua capacidade de reduzir o risco de recidiva, induzindo um efeito de enxerto *versus* leucemia (EVL). A eficiência dos receptores semelhantes a imunoglobulinas de células *killer* (KIR) inibitórios de

incompatibilidade nas células *natural killer* (NK) do doador como mecanismo para o EVL está sendo extensamente estudada. Em seu conjunto, o conteúdo gênico dos componentes KIR, de linfócitos T e células NK do enxerto, a origem do enxerto, o esquema de condicionamento e os mecanismos para reduzir a doença de enxerto-*versus*-hospedeiro (DEVH) irão melhorar o benefício global do TCTH

- A tipagem KIR genérica para detectar a presença/ausência dos genes KIR inibitórios, pode ser realizada em pacientes e doadores selecionados. A informação de compatibilidade de ligante e o conteúdo de haplótipo B podem auxiliar na seleção dos melhores doadores/sangue de cordão umbilical possíveis. A compatibilidade e a incompatibilidade do KIR inibitório na direção do enxerto-*versus*-hospedeiro podem ser determinadas com base no ligante HLA do paciente e KIR inibitório do doador

▼ Tipagem de alelos nulos

- Os alelos que demonstraram não estar expressos, ou seja, os alelos "nulos", receberam o sulfixo "N". Com base em regulamentos exigidos pela American Society of Histocompatibility and Immunogenetics (ASH) e pelo National Marrow Donor Program (NMDP), foram estabelecidas diretrizes para tipagem de alelos nulos. O laboratório de HLA é necessário para testar os seguintes alelos nulos quando existem alelos e/ou haplótipos que foram associados aos alelos nulos específicos. Alelos nulos CWD adicionais estão sendo continuamente atualizados e incorporados na lista de tipagem exigida

Alelo nulo	Tipo expresso relacionado comum	Tipos associados presentes quando pode ser necessária uma resolução
A*24:09N	A*24:02	B*40 ou B*27
B*51:11N	B*51:01	A*02, C*15, e DRB1*04 (A*02:01, C*15, e DRB1*04:02)
C*04:09N	C*04:01	B*44, mais especificamente B*44:03
DRB4*01:03N	DRB4:01	DRB1*07 e DQB1*03 (DRB1*07:01 e DQB1*03:03)
DRB5*01:08N	DRB5*01:02	DRB1*15 ou, mais especificamente, DRB1*15:02

▼ Teste para monitoramento da pega do enxerto (ME)

■ Após a realização de TCTH, os pacientes são rigorosamente monitorados quanto à pega precoce do enxerto, evidências de rejeição do enxerto ou recidiva da doença original. O TCTH produz um quimerismo doador/receptor no paciente, que pode ser quantitativamente determinado por meio de análise de sequências curtas repetidas em *tandem* (STR) do sangue total periférico, subgrupos de linhagens específicas, medula óssea ou células progenitoras CD34 na medula para determinar o percentual de quimerismo

■ As amostras obtidas antes do transplante, usadas no ensaio de ME, podem ser aquelas usadas para tipagem HLA. Não há necessidade de amostras adicionais prétransplante do paciente ou do doador. As amostras mais comuns após transplante consistem em sangue total, linfócitos T (CD3), linfócitos B (CD19/20), células mieloides (CD15/CD33/CD66b), células NK (CD56), medula óssea integral e medula óssea CD34

■ Os resultados são comumente fornecidos como percentual de quimerismo doador nas amostras obtidas após TCTH. A sensibilidade do ensaio é um elemento fundamental, que precisa ser considerado na interpretação e relato dos resultados; por exemplo, para uma amostra pós-transplante sem detecção do DNA do paciente e sensibilidade do ensaio de 3%, o resultado deve ser expresso como mais de 97% do DNA do doador, ausência de detecção de DNA do paciente, pega do enxerto total.

Leitura sugerida

Brand A, Doxiadis IN, Roelen DL. On the role of HLA antibodies in hematopoietic stem cell transplantation. *Tissue Antigens*. 2013;81(1):1–11.

Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA *et al*. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2010; 116:2411–2419.

Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T *et al*. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: A retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(4):366–374.

Park M, Seo JJ. Role of HLA in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Res*. 2012; 2012:680-841.

Pegram HJ, Ritchie DS, Smyth MJ *et al*. Alloreactive natural killer cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res*. 2011; 35(1):14–21.

Nowak J. Role of HLA in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42:S71–S76.

HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO (ACTH)

❑ Definição

- O ACTH é um hormônio polipeptídico produzido pela adeno-hipófise, que é encontrado principalmente como cadeia de 39 aminoácidos, com massa molecular de aproximadamente 4.500 Da. Sua função biológica consiste em estimular a secreção de cortisol pelo córtex da suprarrenal. Por sua vez, a secreção de ACTH é controlada pelo hormônio hipotalâmico, CRF, e por retroalimentação negativa do cortisol
- Valor de referência: < 46 pg/mℓ.

❑ Uso

- Diagnóstico de doença de Addison, HSRC, síndrome de Cushing, carcinoma suprarre-nal e síndrome de ACTH ectópico.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Doença de Addison
- HSRC
- Doença de Cushing dependente da hipófise
- Tumores produtores de ACTH ectópico
- Síndrome de Nelson

Valores diminuídos

- Insuficiência adrenocortical secundária
- Carcinoma suprarrenal
- Adenoma
- Hipopituitarismo

❑ Limitações

- Os níveis plasmáticos de ACTH exibem variação diurna significativa. Normalmente, o ACTH alcança seu nível mais alto pela manhã (6 a 8 h) e valor mínimo à noite (18 a 23 h). Os níveis de cortisol são frequentemente determinados ao mesmo tempo que o ACTH
- Como o ACTH é liberado em surtos, seus níveis sanguíneos podem variar de minuto a minuto
- O ACTH é instável no sangue, e o processamento correto da amostra é importante
- Os RIA comerciais são, em sua maioria, insensíveis e inespecíficos, medindo o ACTH intacto, bem como precursores e fragmentos. Os IRMA altamente sensíveis medem apenas o ACTH intacto
- Os RIA são recomendados para pesquisa de tumores produtores de ACTH ectópico, vis-to que alguns dos tumores secretam precursores e fragmentos de ACTH. Os IRMA são mais sensíveis do que os RIA e mostram-se úteis para pesquisa de distúrbios do sistema hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal
- Pacientes em uso de glicocorticoides podem apresentar níveis suprimidos de ACTH, com nível elevado

aparente de cortisol

- A gravidez, a menstruação e o estresse aumentam a secreção.

HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

❑ Definição

- O hormônio antidiurético (HAD), também conhecido como vasopressina ou arginina-vasopressina, é um hormônio secretado pela neuro-hipófise. O HAD regula a permeabilidade dos ductos coletores renais à água e a capacidade de concentração da urina pela reabsorção aumentada de água, que é mediada pelos canais de água transcelulares (aquaporinas)
- Valores de referência: < 1,5 pg/mℓ (ver Tabela 16.45 para efeitos da osmolalidade plasmática sobre os níveis de HAD).

Tabela 16.45 Influências da osmolalidade plasmática sobre os níveis de HAD.

Valores em mOsm/kg	Valores em pg/mℓ
270 a 280	< 1,5
280 a 285	< 2,5
285 a 290	1 a 5
290 a 295	2 a 7
295 a 300	4 a 12

❑ Uso

- Diagnóstico e diagnóstico diferencial de DI e poliúria psicogênica
- Diagnóstico de SIHAD
- Diagnóstico diferencial das hiponatremias.

❑ Interpretação

Valores elevados

- DI nefrogênico (parcial ou completo): nível elevado de HAD e osmolalidade baixa
- Polidipsia psicogênica primária
- SIHAD com níveis inapropriadamente aumentados para o grau de osmolalidade plas-mática (i. e., HAD normal em relação à osmolalidade)
- Síndrome de HAD ectópico
- Certos fármacos (p. ex., clorpropamida, fenotiazina, Tegretol).

Valores diminuídos

- DI central (parcial ou completo): níveis diminuídos para o nível de osmolalidade plas-mática
- Polidipsia psicogênica
- Síndrome nefrótica

❑ Limitações

- Ocorre maior secreção de HAD à noite, na posição ortostática, quando houver dor, estresse ou exercício e com aumento da osmolalidade plasmática
- Ocorre menor secreção em decúbito, quando houver hipo-osmolalidade, expansão do volume e hipertensão
- A amostra de plasma não deve ser mantida em temperatura ambiente.

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

❑ Definição

- O hormônio do crescimento (GH) é um polipeptídio (191 aminoácidos) que se origi-na na adeno-hipófise. Seus efeitos metabólicos são principalmente anabólicos. O GH promove a conversão das proteínas e garante uma ampla gama de mecanismos para a síntese de proteínas. Aumenta também o transporte da glicose e facilita o acúmulo de reservas de glicogênio. O teste é usado no diagnóstico e no tratamento de várias formas de secreção inapropriada de hormônio do crescimento
- Valores de referência:
  - 0 a 7 anos: 1 a 13,6 ng/mℓ
  - 7 a 11 anos: 1 a 16,4 ng/mℓ
  - 11 a 15 anos: 1 a 14,4 ng/mℓ
  - 15 a 19 anos: 1 a 13,4 ng/mℓ
  - Homem adulto: 0 a 4 ng/mℓ
  - Mulher adulta: 0 a 18 ng/mℓ

❑ Interpretação

Valores elevados

- Gigantismo hipofisário
- Acromegalia
- Nanismo de Laron (receptor de GH defeituoso)
- Secreção ectópica de GH (neoplasia de estômago e pulmão)
- Desnutrição
- Insuficiência renal
- Cirrose
- Estresse, exercício, jejum prolongado
- Diabetes melito não controlado
- Anorexia nervosa

Valores diminuídos

- Nanismo hipofisário
- Hipopituitarismo
- Hiperfunção adrenocortical

❑ Limitações

- Os níveis de amostras aleatórias fornecem pouca informação diagnóstica
- Os níveis de GH variam durante o dia, tornando difícil definir um valor de referência ou interpretar o estado de um indivíduo com base em uma única determinação
- Períodos de sono e vigília, exercício, estresse, hipoglicemia, estrogênios, corticosteroides, L-dopa e fatores que influenciam a taxa de secreção do hormônio do crescimento
- Em virtude de sua semelhança com a prolactina e o lactogênio placentário, os primeiros imunoensaios para GH frequentemente forneciam valores falsamente altos em gestantes e durante a lactação.

HORMÔNIO LIBERADOR DE CORTICOTROPINA (CRH)

❑ Definição

- O CRH é um fator hipotalâmico peptídico, de 41 aminoácidos, que aumenta a liberação de ACTH pelas células da hipófise. Ele é sintetizado por neurônios na divisão parvocelular dos núcleos paraventriculares do hipotálamo. Os axônios dos núcleos projetam-se na eminência mediana, onde o CRH é secretado no sangue porta hipofisário. O ACTH liberado pelo CRH estimula a secreção de cortisol e de outros esteroides suprarrenais, como DHEA, e, transitoriamente, aldosterona. O CRH circula no plasma humano liga-do a uma proteína de ligação de alta afinidade, que reduz a sua bioatividade e aumenta a sua depuração. Além de ser produzido pelo hipotálamo, o CRH também é sintetizado em tecidos periféricos, como os linfócitos T, e é altamente expresso na placenta. O CRH na placenta atua como marcador, que determina a duração da gestação e o momento do parto. Outros nomes: corticoliberina, fator de liberação da corticotropina (CRF) Valores de referência: até 10 pg/mℓ.

❑ Uso

- Para descartar a possibilidade de tumor secretor de CRH extra-hipofisário.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Síndrome de Cushing
- Tumores ectópicos produtores de ACTH
- Terceiro trimestre de gravidez

Valores diminuídos

- Doença de Alzheimer
- Deficiência hipotalâmica autossômica recessiva de corticotropina.

❑ Limitações

- O paciente deve permanecer em jejum por 10 a 12 h e não deve fazer uso de nenhum corticosteroide, ACTH ou medicações contendo estrogênio, se possível, durante pelo menos 48 h antes da coleta da amostra. É preferível uma amostra coletada pela manhã. Esse teste é raramente utilizado
- Ocorre uma rápida elevação dos níveis circulantes de CRH no início do parto
- As concentrações plasmáticas de CRH não se correlacionam com as concentrações plas-máticas de ACTH ou as concentrações séricas de cortisol, nem com alteração da fun-ção do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (p. ex., na insuficiência renal suprarrenal primária ou síndrome de Cushing, ou durante a hipoglicemia induzida por insulina ou administração de metirapona). Alguns pesquisadores relataram uma correlação entre o nível plasmático de CRH e o ACTH plasmático ou cortisol sérico durante a gravidez, porém outros não o fizeram
- A contribuição do CRH hipotalâmico para as concentrações de CRH plasmáticas perifé-ricas é pequena; a maior parte do CRH plasmático provém, presumivelmente, de fontes não hipotalâmicas
- Todavia, em certas circunstâncias, como na hipoglicemia induzida por insulina ou du-rante uma cirurgia de grande porte, pequenos incrementos nas concentrações plasmáticas de CRH podem refletir a sua liberação hipotalâmica.

HORMÔNIO LIBERADOR DE CORTICOTROPINA (CRH), TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM

❑ Definição

- O CRH é um peptídio de 41 aminoácidos, secretado pelo núcleo paraventricular do hipotálamo em resposta ao estresse. Atua sobre o lobo anterior da hipófise, liberando ACTH. Existe uma considerável homologia de sequência do CRH entre espécies; em consequência, tanto o CRH ovino quanto o CRH humano podem ser usados no teste. Também conhecido como: CRH após teste com dexametasona em baixa dose

- Valores de referência:
  - Teste de estimulação com CRH:
    - A maioria dos pacientes com doença de Cushing responde com elevações do ACTH e do cortisol dentro de 45 min após administração de CRH. Entretanto, os critérios para interpretação têm variado em diferentes centros.
    - As concentrações plasmáticas basais de ACTH aumentam de 35 a 9.005 (em média, 400%) nos indivíduos normais e alcançam um pico de 10 a 120 pg/mℓ, 10 a 30 min após a injeção de CRH; as concentrações séricas de cortisol aumentam de 20 a 600% (média de 250%) para 13 a 36 μg/dℓ (média de 25 μg/dℓ), alcançando um pico dentro de 30 a 60 min após a injeção de CRH
  - CRH após teste com dexametasona em baixa dose:
    - Um nível de cortisol de 1,4 μg/ℓ é praticamente 100% específico e 100% diagnóstico para síndrome de Cushing.

Uso

- Objetivos
  - Para avaliar a causa da síndrome de Cushing dependente de ACTH (com ou sem análogos da vasopressina)
  - Para discriminar entre pseudossíndrome de Cushing e síndrome de Cushing
  - Para discriminar entre insuficiência suprarrenal primária e central
- Teste de estimulação com CRH: o paciente permanece em jejum por 4 h ou mais; em seguida, estabelece-se um acesso intravenoso, e injeta-se CRH ovino sintético (1 μg por kg de peso corporal ou uma dose total de 100 μg) na forma de injeção intravenosa dire-ta. Amostras de sangue para determinação do ACTH e do cortisol são coletadas 15 (ou 5) e 0 min antes e a intervalos frequentes de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 min após a injeção de CRH. Entretanto, na síndrome de Cushing, se apenas a resposta do ACTH plasmático for medida, as amostras de –5, –0, 15 e 30 min são suficientes; se for medida apenas a resposta do cortisol sérico, as amostras de –15, 0, 45 e 60 min são suficientes. Normalmente, ambos os hormônios devem ser medidos, visto que os critérios para uma resposta positiva podem incluir elevações na concentração plasmática de ACTH ou na concentração sérica de cortisol
- Teste do CRH após administração de dexametasona em baixa dose: o paciente toma 0,5 mg de dexametasona a cada 6 h, durante 2 dias (total de 8 doses); 2 h após a administração da última dose de dexametasona, administra-se 1 μg/kg de CRH IV. Efetua-se uma coleta de sangue para determinação do cortisol plasmático dentro de 15 min após a injeção de CRH.

Interpretação

- Resposta normal ou exagerada: doença de Cushing hipofisária
- Ausência de resposta: tumor secretor de ACTH ectópico.

Limitações

- As respostas ao CRH mostram-se variáveis entre indivíduos e de um momento para outro no mesmo indivíduo
- O incremento no nível plasmático de ACTH é igual pela manhã e à tarde; entretanto, o valor máximo é maior pela manhã nos indivíduos normais, quando a concentração plasmática basal de ACTH é maior. Por outro lado, o nível sérico máximo de cortisol é semelhante em ambos os momentos do dia, porém o incremento é menor pela manhã, quando o nível basal é mais alto. Nos pacientes com síndrome de Cushing, nos quais o ritmo circadiano normal de secreção de ACTH está ausente, o teste do CRH pode ser realizado a qualquer hora do dia, com resultados semelhantes
- A resposta ao CRH depende da etiologia do hipoadrenalismo
  - Pacientes com deficiência hipofisária primária de ACTH (insuficiência suprarrenal secundária) apresentam respostas diminuídas do ACTH plasmático e do cortisol sérico ao CRH

- ▼ Pacientes com doença hipotalâmica (ou seja, deficiência de CRH) habitualmente exibem respostas exageradas e prolongadas do ACTH plasmático; as respostas do cortisol plasmático são subnormais
- ▼ O teste de estimulação com CRH é mais confiável do que o teste de estimulação do ACTH na detecção de supressão hipofisária-suprarrenal em recém-nascidos prematuros, cujas mães receberam um ciclo curto de dexametasona antes do parto para acelerar o desenvolvimento dos pulmões fetais.

HORMÔNIO LIBERADOR DE TIREOTROPINA (TRH), TESTE DE ESTIMULAÇÃO

❑ Definição

- ■ O TRH é um hormônio produzido no hipotálamo, que pode estimular a liberação de TSH da hipófise. Em seguida, o TSH estimula a produção e a liberação de T_3 e T_4 pela glândula tireoide. Por conseguinte, o teste de estimulação com TRH pode avaliar o estado da função tireóidea. Entretanto, o TRH também estimula a liberação de hormônio do crescimento (GH) e de prolactina. São coletadas três amostras de sangue para a determinação do TSH sérico: uma imediatamente antes da injeção de TRH e duas dentro de 15 e 30 min após a administração de TRH. O TRH é administrado por via IV (200 a 500 µg). Recomenda-se uma consulta com o farmacêutico para dosagem do TRH (ver a Figura 16.2).

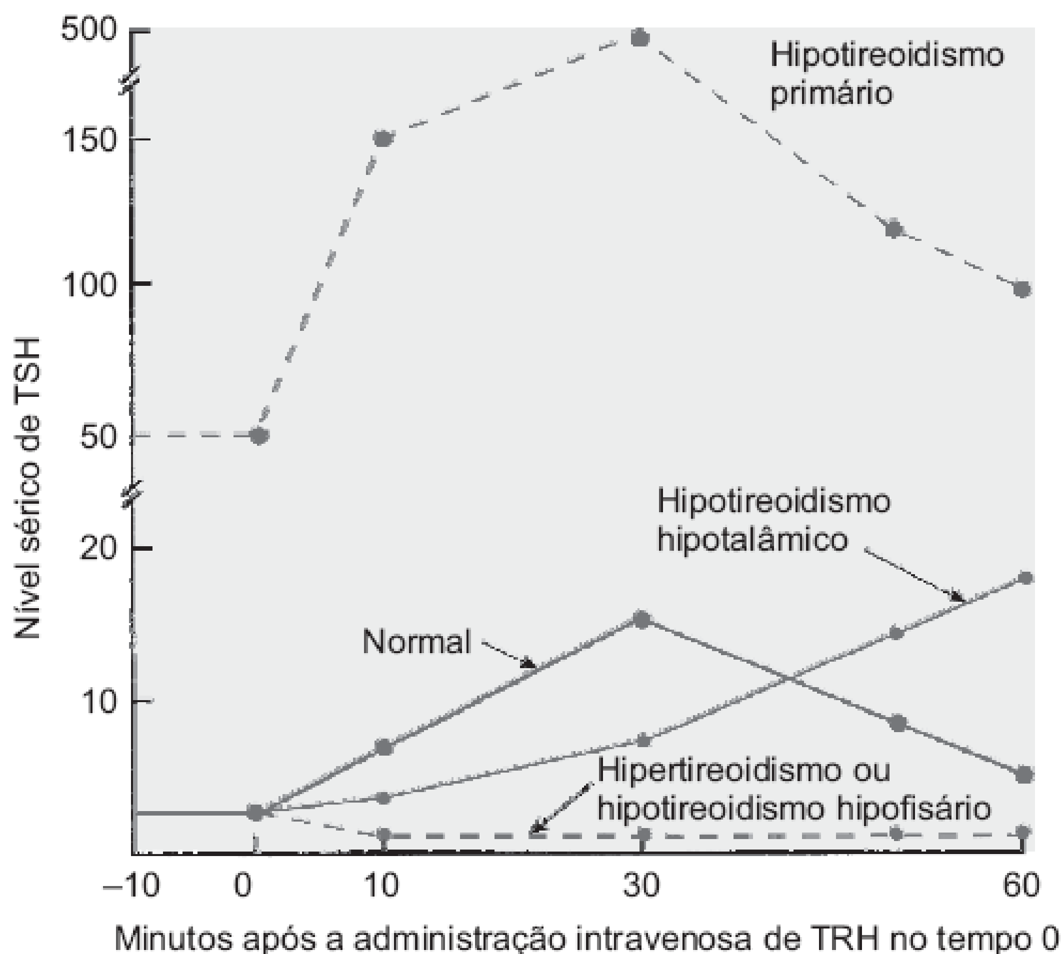


Figura 16.2 Curvas de amostras da resposta do hormônio tireoestimulante (TSH) sérico à administração de hormônio liberador da tireotropina (TRH) em várias condições.

❑ Uso

- ■ Raramente usado em clínica para o diagnóstico das doenças das tireoide. As determinações dos níveis séricos de TSH e de T_3 e T_4 fornecem informações para avaliar a função da tireoide na maioria das situações clínicas. Entretanto, quando o diagnóstico permanece incerto, o teste de estimulação com TRH pode ser útil
- ■ Pode ser especialmente útil na toxicose por T3, em que os resultados de outros testes são normais, ou em

pacientes com suspeita clínica de hipertireoidismo, com níveis séricos limítrofes de T_3. O teste de estimulação com TRH mostra-se superior ao teste de supressão da T_3 da RAIU. A obtenção de uma resposta anormal do TSH à administração de TRH não estabelece definitivamente o diagnóstico de hipertireoidismo (visto que a produção autônoma de quantidades normais ou ligeiramente aumentadas de hormônios tireóideos provoca supressão hipofisária). O teste com TRH pode permanecer anormal, mesmo após terapia bem-sucedida da doença de Graves

- Ajuda a diferenciar duas formas de hipertireoidismo induzido por tireotropina (seja devido ou não a um tumor)
- Pode ajudar a diferenciar o hipotireoidismo hipotalâmico do hipofisário.

❑ Interpretação

- Normalmente, ocorre uma elevação significativa do nível sérico de TSH a partir de um valor basal de 2 a 3 μU/mℓ, com normalização subsequente dentro de 120 min. A resposta é habitualmente maior nas mulheres do que nos homens. Uma resposta atenuada indica hipertireoidismo, embora possa ocorrer em outras condições (p. ex., uremia, síndrome de Cushing, inanição, níveis elevados de glicocorticoides, depressão, alguns pacientes idosos); substituído, em grande parte, por dosagens sensíveis do TSH
  - ▼ Hipertireoidismo: excluído por um aumento normal de > 2 a 3 μU/mℓ após a administração de TRH
  - ▼ Hipotireoidismo primário: elevação exagerada prolongada de um nível de TSH já aumentado
  - ▼ Hipotireoidismo secundário (hipofisário): nenhuma elevação do nível diminuído do TSH
  - ▼ Hipotireoidismo hipotalâmico: baixos níveis séricos de T_3, T_4 e TSH, resposta ao TRH que pode ser exagerada ou normal ou (mais tipicamente) com atraso do pico de 45 a 60 min
- TSH de alta sensibilidade < 0,1 mU/mℓ, elimina a necessidade de TRH, exceto para tumor secretor de TSH e resistência ao hormônio tireóideo (caso em que o TSH e a tiroxina estão elevados)
- A interpretação deve basear-se em exames clínicos que excluam a hipófise como local da doença
- A ausência de resposta indica terapia adequada em pacientes que recebem hormônios tireóideos para redução do tamanho de nódulos da tireoide e bócios, bem como durante o tratamento a longo prazo do carcinoma da tireoide
- Em pacientes com doença de Graves eutireóidea que apresentam apenas exoftalmia (uni-lateral ou bilateral), o teste de estimulação com TRH pode ser algumas vezes normal. Pode ser necessário um teste de supressão de T_3
- Pacientes idosos com ou sem sinais/sintomas de hipertireoidismo podem apresentar ní-veis séricos de T_4 e T_3 dentro da faixa normal superior
- Síndrome do paciente eutireóideo – a resposta varia. Alguns pacientes respondem normalmente, enquanto muitos exibem uma resposta abaixo do normal.

❑ Limitações

- Contraindicado durante a gravidez
- Não se deve administrar T4 ou T_3 durante 3 semanas antes do teste
- O TRH pode causar espasmo da musculatura lisa; deve ser usado com cautela na asma e na cardiopatia isquêmica
- A resposta do TSH ao TRH é modificada por agentes antitireóideos, corticosteroides, estrogênios, grandes quantidades de salicilatos e levodopa.

HORMÔNIO LIBERADOR DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GHRH, SOMATOCRININA)

- Definição e uso

- Peptídio de 44 aminoácidos, secretado pelo hipotálamo, que estimula a liberação de hormônio do crescimento pela hipófise. Útil para diferenciar um tumor hipofisário da hipersecreção ectópica de GHRH
- Valores de referência: < 50 pg/mℓ.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Um por cento dos casos de acromegalia causada por GHRH pelo hipotálamo ou secreção ectópica por neoplasias (p. ex., ilhotas pancreáticas, carcinoide do timo ou brônquios, tumores neuroendócrinos).

Valores normais

- A maioria dos casos de acromegalia devido a tumores hipofisários.

HORMÔNIO LUTEINIZANTE (LH)

Ver Hormônio Foliculoestimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH), Soro.

HORMÔNIO TIREOESTIMULANTE (TSH)

❑ Definição

- Esse hormônio glicoproteico de 28 a 30 kDa é composto por subunidades alfa e beta. É secretado pela adeno-hipófise. O TSH controla a biossíntese e a liberação dos hormônios da tireoide, a T_4 e a T_3
- Valores de referência: 0,5 a 6,3μUI/mℓ, dependendo da idade e do sexo (Tabela 16.46).

Tabela 16.46 Valores de referência do TSH, de acordo com a idade e com o sexo.

	TSH (μUI/mℓ)	
Idade	**Sexo masculino**	**Sexo feminino**
0 a 1 mês	0,5 a 6,5	0,5 a 6,5 (iguais aos valores masculinos)
1 a 11 meses	0,8 a 6,3	0,8 a 6,3 (iguais aos valores masculinos)
1 ano	0,7 a 6,0	0,7 a 5,9
6 anos	0,7 a 5,4	0,6 a 5,1
11 anos	0,6 a 4,9	0,5 a 4,4
16 anos	0,5 a 4,4	0,5 a 3,9
18 anos	0,28 a 3,89	0,28 a 3,89 (iguais aos valores masculinos)

❑ Uso

- Medida sensível da função da tireoide. Teste de primeira linha para a suspeita de distúr-bios da tireoide
- Avaliação do verdadeiro estado metabólico
- Triagem para eutireoidismo
  - ▼ A obtenção de níveis normais no paciente ambulatorial estável que não está fazendo uso de fármacos que interferem descarta a possibilidade de excesso ou deficiência de hormônios da tireoide
  - ▼ O TSH é recomendado como teste inicial, em lugar da T_4
  - ▼ Não se recomenda a triagem para indivíduos assintomáticos sem suspeita da doença da tireoide nem para pacientes hospitalizados com doença clínica ou psiquiátrica aguda

- Triagem inicial e diagnóstico de hipertireoidismo (níveis diminuídos a indetectáveis, ex-ceto no raro adenoma hipofisário secretor de TSH) e hipotireoidismo
- Especialmente útil no hipotireoidismo inicial ou subclínico, antes do paciente desenvol-ver achados clínicos, bócio ou anormalidades de outros testes da tireoide
  - Distinção entre hipotireoidismo primário (níveis elevados) e hipotireoidismo central (hipofisário ou hipotalâmico) (níveis diminuídos)
  - Monitoramento da terapia de reposição adequada com hormônio da tireoide no hipotireoidismo primário, embora a T_4 possa estar ligeiramente aumentada (até 6 a 8 semanas antes da normalização do TSH). O TSH sérico suprimido para níveis normais constitui a melhor maneira de monitorar a dosagem de hormônio tireóideo para o tratamento do hipotireoidismo
  - Monitoramento da terapia adequada com hormônio tireóideo na supressão do carcinoma de tireoide (deve ocorrer supressão para < 0,1 μUI/mℓ) ou de bócio ou nódulos (supressão para níveis subnormais) com ensaios de terceira ou de quarta geração
- Substituição do teste de estimulação do TRH no hipertireoidismo, visto que a maioria dos pacientes com níveis eutireóideos de TSH apresenta uma resposta normal do TSH, enquanto pacientes com níveis indetectáveis de TSH quase nunca respondem à estimulação do TRH.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipotireoidismo primário não tratado. O aumento é proporcional ao grau de hipofunção, variando de 3 vezes o normal, em casos leves, até 100 vezes o normal no mixedema grave. Uma única determinação é habitualmente suficiente para estabelecer o diagnóstico
- Pacientes com hipotireoidismo que recebem terapia de reposição insuficiente com hor-mônio tireóideo
- Pacientes com tireoidite de Hashimoto, incluindo aqueles com hipotireoidismo clínico e cerca de um terço dos pacientes clinicamente eutireóideos
- Uso de vários fármacos: anfetaminas (abuso), agentes contendo iodo (p. ex., ácido io-panoico, ipodato, amiodarona) e antagonistas da dopamina (p. ex., metoclopramida, domperidona, clopromazina, haloperidol)
- Outras condições (o teste não é clinicamente útil):
  - Bócio com deficiência de iodeto ou bócio induzido por iodeto ou tratamento com lítio
  - Irradiação externa do pescoço
  - Pós-tireoidectomia subtotal
  - Período neonatal; aumento observado nos primeiros 2 a 3 dias de vida, devido ao surto pós-natal de TSH
  - Tireotoxicose devido a adenoma hipofisário de tireotrofos ou resistência da hipófise ao hormônio tireóideo
  - Síndrome do paciente eutireóideo, fase de recuperação
  - Anticorpos anti-TSH.

Valores diminuídos

- Bócio multinodular tóxico
- Adenoma da tireoide de funcionamento autônomo
- Oftalmopatia da doença de Graves eutireóidea, doença de Graves tratada
- Tireoidite
- Fonte extratireóidea de hormônio tireóideo
- Factícios
- Reposição excessiva de hormônio tireóideo no tratamento do hipotireoidismo

- Hipotireoidismo hipofisário secundário ou hipotalâmico (p. ex., tumor, infiltrados)
- Pacientes enfermos eutireóideos (alguns pacientes)
- Doença psiquiátrica aguda
- Desidratação grave
- Efeito de fármacos, especialmente em altas doses (utilizar a FT4 para avaliação)
  - Glicocorticoides, dopamina, agonistas da dopamina (bromocriptina), levodopa, terapia de reposição com T_4, apomorfina e pirodoxina; T_4 normal ou baixa
  - Fármacos antitireóideos para tireotoxicose, especialmente no início do tratamento; T_4 normal ou baixa
- Interferência no ensaio (p. ex., anticorpos anti-IgG murina, doença autoimune)
- Primeiro trimestre de gravidez
- Deficiência isolada (muito rara).

❑ Limitações

- TSH pode estar normal nas seguintes condições:
  - Hipotireoidismo central. Na ausência de doença hipotalâmica ou hipofisária, o TSH normal exclui a possibilidade de hipotireoidismo primário
  - Correção rápida e recente de hipertireoidismo ou hipotireoidismo
  - Gravidez
  - Terapia com fenitoína
- O TSH pode não ter utilidade na avaliação do estado da tireoide em pacientes doentes hospitalizados
  - Cerca de 3 meses de tratamento do hipo ou hipertireoidismo; a FT_4 constitui o teste de escolha
  - É necessário um intervalo de tempo de 6 a 8 semanas para a normalização do TSH após o início da terapia de reposição com hormônio tireóideo
- A dopamina ou a administração de altas doses de glicocorticoides pode causar valores normais falsos no hipotireoidismo primário e podem suprimir o TSH na doença não tireóidea
- O fator reumatoide, anticorpos antimurinos humanos, anticorpos heterófilos e autoanti-corpos contra o hormônio tireóideo podem produzir resultados espúrios, especialmente em pacientes com distúrbios autoimunes (≤ 10%)
- A amiodarona pode interferir no TSH
- O TSH não é afetado pela variação nas proteínas de ligação dos hormônios da tireoide
- O TSH exibe um ritmo diurno, com picos entre 2 e 4 h da manhã e valores mínimos de 17 a 18 h, com variações ultradianas. Os níveis de TSH podem exibir variação diurna de até 50% e variações de até 40% em amostras obtidas de modo seriado no mesmo momento do dia
- Tipicamente, os níveis séricos diminuem para valores abaixo de 0,1 mUI/ℓ durante o primeiro trimestre de gravidez, devido aos efeitos estimuladores da HCG na tireoide, com normalização no segundo trimestre.

HORMÔNIO FOLICULOESTIMULANTE (FSH) E LUTEINIZANTE (LH), SORO

❑ Definição

- Essas glicoproteínas são produzidas pela adeno-hipófise, reguladas pelo hormônio li-berador de gonadotropinas (GnRH) do hipotálamo e retroalimentadas por hormônios esteroides gonádicos. O FSH estimula o crescimento folicular e também estimula os túbulos seminíferos e o crescimento testicular. O LH estimula a ovulação e a produção de estrogênio e progesterona, controlando a produção de testosterona pelas células de Leydig
- Valores de referência: ver Tabela 16.47.

Tabela 16.47 Valores de referência do FSH e LH humanos.

	Homens (mUI/mℓ)	Mulheres (mUI/mℓ)			
		Meio da fase folicular	Pico do meio do ciclo	Meio da fase lútea	Pós-menopausa
FSH					
Quantidade	65	29	26	27	50
Média	5,88	6,43	12,27	3,45	60,76
Faixa	1,27 a 19,26	3,85 a 8,78	4,54 a 22,51	1,79 a 5,12	16,74 a 113,59
LH					
Quantidade	50	29	26	27	50
Média	3,75	5,88	52,84	4,84	30,55
Faixa	1,24 a 8,62	2,12 a 10,89	19,18 a 103,03	1,20 a 12,86	10,87 a 58,64

❑ Uso

- Diagnóstico de distúrbios gonádicos, hipofisários, hipotalâmicos
- Diagnóstico e tratamento da infertilidade.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipogonadismo primário (anorquia, insuficiência testicular, menopausa)
- Tumores hipofisários secretores de gonadotropinas
- Puberdade precoce (secundária a uma lesão do SNC ou idiopática)
- Síndrome de feminização testicular completa
- Fase lútea do ciclo menstrual

Valores diminuídos

- Hipogonadismo secundário
- Síndrome de Kallman (deficiência isolada autossômica ou ligada ao X herdada de GnRH; ocorre em ambos os sexos) observada em aproximadamente 5% dos pacientes com amenorreia primária. Provoca falha tanto na função gametogênica quanto na produção de esteroides sexuais (o LH e o FSH estão “normais” ou indetectáveis, porém aumentam em resposta à estimulação prolongada do GnRH)
- Deficiência hipofisária de LH ou FSH
- Deficiência de gonadotropina

❑ Limitações

- Devido à natureza episódica, circadiana e cíclica de sua secreção, as avaliações clínicas podem exigir a determinação em múltiplas amostras seriadas misturadas.

IDENTIFICAÇÃO DE PORTADOR DE DOENÇA GENÉTICA

❑ Definição

- Teste parental realizado para avaliar o estado de portador de uma anormalidade gené-tica específica. Tipicamente realizado com DNA em amostra de sangue para testar mu-tações específicas, porém o teste também pode incluir outras modalidades, como teste enzimático e eletroforese em gel.

❑ Uso

- Teste de portador para doença autossômica recessiva (pode ser direcionado para grupos étnicos específicos). Exemplos:
  - FC: teste de DNA para mutações comuns
  - Atrofia muscular espinal: teste de DNA para mutação comum
  - Anemia falciforme: presença de afoiçamento; confirmada pela eletroforese da Hb
  - Doença de Tay-Sachs: atividade enzimática α d
  - α e β-talassemia: diminuição do volume corpuscular médio; confirmada pela eletroforese da Hb
- Teste de portador para doença ligada ao X. Exemplo:
  - X frágil (teste de DNA para pré-mutação); atualmente não oferecido para a população geral.

❑ Limitações

- O teste de DNA para mutações comuns não elimina a possibilidade de um indivíduo ser portador de mutação rara não incluída no painel de triagem. Por conseguinte, mesmo se o teste for negativo, ainda permanece um risco residual de estado portador. O risco residual depende de muitos fatores, incluindo prevalência da doença, etnicidade do paciente, história familiar e quantidade de mutações incluídas na triagem.

IgG:ALBUMINA, RAZÃO, LCS

❑ Definição

- Os dois exames laboratoriais complementares mais comumente usados para a esclerose múltipla são o índice do LCS e banda oligoclonal. O índice de LCS é a razão entre IgG e albumina no LCS, em comparação com a razão observada no soro. Consequentemente, o índice de LCS constitui um indicador da quantidade relativa de IgG do LCS em comparação com o soro, e qualquer aumento do índice reflete a produção de IgG no SNC. A taxa de síntese de IgG é uma manipulação matemática dos dados do índice de LCS e também pode ser usada como marcador de doenças inflamatórias do SNC. O índice independe da atividade do processo de desmielinização
- Valores de referência:
  - IgG, LCS: 0,0 a 6,0 mg/dℓ
  - Albumina, LCS: 0 a 35 mg/dℓ
  - Razão IgG:albumina, LCS: 0,09 a 0,25

❑ Uso

- Diagnóstico de indivíduos com esclerose múltipla

❑ Interpretação

Valores elevados

- Esclerose múltipla
- Valores normais altos podem indicar doenças degenerativas, como atrofia cerebral ou cerebelar, esclerose amiotrófica ou tumor cerebral.

❑ Limitações

- O índice de LCS pode estar elevado em outras doenças desmielinizantes inflamatórias, como neurossífilis, polirradiculoneuropatia inflamatória aguda e panencefalite esclerosante subaguda
- A banda oligoclonal no LCS é um pouco mais sensível (85%) do que o índice de LCS.
- Foi relatado que o uso combinado do índice de LCS e da banda oligoclonal aumenta a sensibilidade para > 90%

- Podem ocorrer níveis normais na obstrução incompleta do canal medular
- A elevação isolada da albumina pode resultar de lesão no plexo corióideo ou bloqueio no fluxo do LCS
- A determinação da proteína básica da mielina no LCS pode ser útil no diagnóstico da esclerose múltipla e de outros processos desmielinizantes ativos.

IMUNOGLOBULINA A

❑ Definição

- A imunoglobulina A (IgA) compreende a maior parte da imunoglobulina nas secreções das mucosas, incluindo secreções nasais e pulmonares, saliva e líquidos intestinais, lágrimas e secreções do trato geniturinário. A IgA é importante na prevenção da fixação ou penetração de microrganismos na superfície corporal, bem como na proteção contra infecções respiratórias, GI e GU. A IgA não pode atravessar a placenta. Pode ser produzida por lactentes, e a sua secreção tende a ser tipicamente baixa. A IgA é o segundo tipo mais frequente de imunoglobulina monoclonal identificada no mieloma múltiplo
- Valores de referência: ver Tabela 16.48.

Tabela 16.48 Valores de referência da IgA de acordo com a idade.

Idade	Valores de referência (mg/dℓ)
0 a 30 dias	1 a 7
1 mês	1 a 53
2 meses	3 a 47
3 meses	5 a 46
4 meses	4 a 72
5 meses	8 a 83
6 meses	8 a 67
7 a 8 meses	11 a 89
9 a 11 meses	16 a 83
1 ano	14 a 105
2 anos	14 a 122
3 anos	22 a 157
4 anos	25 a 152
5 a 7 anos	33 a 200
8 a 9 anos	45 a 234
10 a 17 anos	68 a 378
≥ 18 anos	82 a 453

❑ Uso

- Detecção ou monitoramento de gamopatias monoclonais e imunodeficiências
- Auxílio no diagnóstico do mieloma múltiplo
- Monitoramento da terapia para o mieloma múltiplo
- Avaliação de pacientes com suspeita de deficiência de IgA antes de transfusão

- Avaliação da anafilaxia associada à transfusão de sangue e hemoderivados (pode ocorrer desenvolvimento de anticorpos anti-IgA em pacientes com baixos níveis de IgA, possivelmente resultando em anafilaxia por ocasião da transfusão de sangue doado).

❑ Interpretação

Valores elevados

- Policlonal
  - Cirrose hepática
  - Infecções crônicas
  - Doenças inflamatórias crônicas
  - Doença intestinal inflamatória
  - AR com títulos elevados de FR
  - LES (alguns pacientes)
  - Doença de tecido conjuntivo mista
  - Sarcoidose (alguns pacientes)
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Monoclonal:
  - Mieloma de IgA (componente M)
  - Plasmocitoma hereditário
  - Doença da cadeia pesada alfa
  - GMSI
  - Linfoma
  - Leucemia linfocítica crônica

Valores diminuídos

- Indivíduos normais (1:700)
- Telangiectasia hereditária (80% dos pacientes)
- Disgamaglobulinemia tipo III
- Má absorção (alguns pacientes)
- LES (ocasionalmente)
- Cirrose hepática (ocasionalmente)
- Doença de Still (ocasionalmente)
- Otite média recorrente (ocasionalmente)
- Mieloma não IgA
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Imunodeficiência adquirida
- Carcinoma gástrico

❑ Limitações

- Os métodos imunoquímicos não diferenciam os níveis policlonais dos monoclonais. A eletroforese das proteínas séricas e a imunofixação precisam ser realizadas para a quantificação das proteínas M.

IMUNOGLOBULINA D

❑ Definição

- A imunoglobulina D (IgD) é encontrada principalmente na superfície das linfócitos B e pode ajudar a

regular a função celular B. A IgD provavelmente atua como receptor de antígeno precoce das linfócitos B; entretanto, a função da IgD circulante é, em grande parte, desconhecida. A IgD atua ativando alguns linfócitos

- Valores de referência: ≤ 15,3 mg/dℓ.

❑ Uso

- Diagnóstico de mielomas de IgD raros (acentuadamente elevada).

❑ Interpretação

Valores elevados

- Monoclonal
  - Mieloma múltiplo de IgD
  - GMSI
- Policlonal
  - Infecção crônica (moderadamente)
  - Doença autoimune
  - Hepatite viral aguda
  - DPOC
  - Após transplante de medula óssea alogênica

Valores diminuídos

- Deficiências hereditárias
- Imunodeficiência adquirida
- Mieloma não IgD
- Lactância, primeira infância.

❑ Limitações

- Um IgD elevado precisa ser identificado como monoclonal ou policlonal pelo método de imunofixação.

IMUNOGLOBULINA E (IgE)

❑ Definição

- A IgE medeia as reações alérgicas e de hipersensibilidade. Existe uma superposição sig-nificativa da IgE total entre indivíduos alérgicos e não alérgicos. A quantificação da IgE total não é útil como triagem isolada para doença alérgica
- Valores de referência: ver Tabela 16.49

Tabela 16.49 Valores de referência da IgE de acordo com a idade.

Idade (anos)	Valor (kU/ℓ)
0 a 2	< 53
2	< 93
3	< 120
4	< 160
5	< 192
6	< 224

7	< 248
8	< 260
9	< 304
10 < 328	18 < 127

❑ Uso

- Para teste de alergia; os anticorpos IgE e os testes cutâneos são essencialmente intercam-biáveis
- Indica várias doenças parasitárias
- Diagnóstico de mieloma E
- Diagnóstico de aspergilose broncopulmonar; a presença de nível sérico normal de IgE exclui esse diagnóstico.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Doenças atópicas
  - Asma exógena em aproximadamente 60% dos pacientes
  - Febre do feno em cerca de 30% dos pacientes
  - Eczema atópico
- Influenciados pelo tipo de alergênio, duração da estimulação, ocorrência de sinais/sintomas, tratamento de hipossensibilização
- Doenças parasitárias (p. ex., ascaridíase, larva *migrans* visceral, ancilostomíase, esquis tossomose, infestação por Echinococcus)
- Mieloma IgE monoclonal

Valores diminuídos

- Deficiências hereditárias
- Imunodeficiência adquirida
- Ataxia-telangiectasia
- Mieloma não IgE

❑ *Valores normais* Asma

❑ Limitações

- A presença de níveis séricos normais de IgE não elimina a possibilidade de doença alérgica.

IMUNOGLOBULINA E (IgE) ESPECÍFICA, PESQUISA DE ALERGÊNIOS

❑ Definição

- As doenças alérgicas manifestam-se por hiper-responsividade do órgão-alvo, seja pele, o nariz, os pulmões ou o trato GI. Os testes para “alergia” consistem, em sua maioria, em testes de sensibilização alérgica ou pesquisa de IgE específica contra alergênios
- Os pacientes que apresentam sinais/sintomas desencadeados pela exposição a determi-nado alergênio apresentam, em sua maioria, IgE demonstrável, que reconhece especificamente o alergênio. Este é o motivo dessas provas serem essenciais para o diagnóstico dos distúrbios alérgicos
- O teste *in vitro* para alergia tem certas vantagens:
  - Não comporta risco de reação alérgica no paciente

- ▼ Não é afetado por medicamentos tomados pelo paciente (anti-histamínicos etc.)
- ▼ Não depende da integridade da pele e não é afetado pela presença de doença cu tânea
- ▼ Pode ser mais conveniente para o paciente. O teste *in vitro* necessita de uma amostra de sangue e não exige uma consulta separada para teste cutâneo

- ■ O desempenho clínico das pesquisas de alergênios séricos com base em IgE específico tipi-camente tem uma sensibilidade que varia de 84 a 95% e uma especificidade de 85 a 94%
- ■ Dispõe-se de vários tipos de painéis específicos, misturas, bem como testes para alergê-nios específicos que são atualmente realizados em vários laboratórios; entrar em contato com o laboratório para maiores detalhes.

Valores de referência:

kU_A/ℓ	Classe	Nível de anticorpo IgE específico contra alergênio
0,35	0	Ausente
0,35 a 0,69	I	Baixo
0,70 a 3,49	II	Médio
3,50 a 17,49	III	Elevado
17,5 a 49,99	IV	Muito elevado
50,0 a 100	V	Muito elevado
> 100	VI	Muito elevado

❑ Uso

- ■ Para estabelecer o diagnóstico de doença alérgica e definir os alergênios responsáveis pelos sinais e sintomas
- ■ Identificar os alergênios que podem ser responsáveis pela doença alérgica e/ou episódio anafilático e confirmar a sensibilização a determinados alergênios antes de iniciar a imunoterapia
- ■ Investigar a especificidade de reações alérgicas a alergênios de venenos de insetos, fár-macos ou alergênios químicos

❑ Interpretação

Valores elevados

- ■ A detecção de anticorpos IgE no soro (Classe 1 ou maior) indica uma probabilidade aumentada de doença alérgica, em oposição a outras etiologias, e define a possível res-ponsabilidade dos alergênios pela ocorrência de sinais e sintomas.

Valores diminuídos

- ■ NA.

❑ Limitações

- ■ Entretanto, a demonstração de sensibilização não é suficiente para o diagnóstico de alergia, visto que um indivíduo sensibilizado pode ser totalmente assintomático após exposição ao alergênio em questão. Por esse motivo, os testes para alergia precisam ser interpretados no contexto da história clínica específica do paciente, e o diagnóstico de distúrbio alérgico não pode se basear apenas em um resultado laboratorial
- ■ Quando o resultado é acentuadamente positivo (p. ex., resultado de Classe VI), a his-tória sugere uma reação pregressa ao alergênio, e este está bem caracterizado, pode-se habitualmente estabelecer um

diagnóstico de alergia, sem a necessidade de qualquer avaliação adicional. Se o resultado for fracamente positivo, é habitualmente necessária uma avaliação mais detalhada

- Um resultado negativo do imunoensaio, no contexto de uma história fortemente su-gestiva, não descarta a possibilidade de alergia. Nessa situação, deve-se considerar a realização de um teste de puntura (quando não contraindicado)
- Teoricamente, podem ser obtidos resultados falso-positivos de IgE específica para aler-gênios em pacientes com níveis de IgE total extremamente elevados Os testes usados principalmente em pesquisa incluem *immunoblotting*, testes de liberação de histamina ou leucotrieno dos basófilos, ativação dos basófilos e níveis de mediadores dos eosinófilos etc.; esses testes não são padronizados e, em geral, não são superiores ao teste cutâneo, de modo que não podem ser recomendados para uso clínico de rotina
- Os testes de IgG e IgG4 específicas para alergênios, que se acredita tenham uma correlação com respostas imunológicas normais a substâncias estranhas, não são úteis no diagnóstico de alergia mediada por IgE, com exceção da alergia a venenos.
- Os métodos não confiáveis incluem testes de provocação/neutralização, cinesiologia, testes citotóxi-cos e teste eletrodérmico
- Na alergia alimentar, os anticorpos IgE circulantes podem permanecer indetectáveis, apesar de uma história clínica convincente, visto que esses anticorpos podem ser contra alergênios que são revelados ou alterados durante o processamento industrial, o cozimento ou a digestão; por conseguinte, esses alergênios não existem no alimento original testado
- Resultados idênticos para diferentes alergênios podem não estar associados a manifestações clinicamente equivalentes, devido a diferenças na sensibilidade dos pacientes.

IMUNOGLOBULINA G (IgG)

❑ Definição

- A IgG ativa o complemento e combate as infecções. Ela representa 70 a 80% das imu-noglobulinas séricas totais no adulto normal, são identificadas quatro subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). A IgG1 predomina, constituindo 65% da IgG total. A IgG de ori-gem materna proporciona imunidade passiva ao recém-nascido. É transportada através da placenta
- Valores de referência: ver Tabela 16.50.

❑ Uso

- Diagnóstico de mieloma IgG
- Diagnóstico de imunodeficiências de IgG hereditárias e adquiridas
- Diagnóstico sorológico de doenças infecciosas e imunidade

Tabela 16.50 Valores de referência da IgG de acordo com a idade.

Idade	Faixa (mg/dℓ)
0 a 30 dias	611 a 1.542
1 mês	241 a 870
2 meses	198 a 577
3 meses	169 a 558
4 meses	188 a 536
5 meses	165 a 781
6 meses	206 a 676

7 a 8 meses	208 a 868
9 a 11 meses	282 a 1.026
1 ano	331 a 1.164
2 anos	407 a 1.009
3 anos	423 a 1.090
4 anos	444 a 1.187
5 a 7 anos	608 a 1.229
8 a 9 anos	584 a 1.509
10 anos	768 a 1.632

❑ Interpretação

Valores elevados

- Monoclonal
  - Mieloma múltiplo
  - Plasmocitoma hereditário
  - GMSI
  - Linfoma
  - LLC
- Policlonal
  - Sarcoidose
  - Doença hepática crônica (p. ex., cirrose)
  - Doenças autoimunes
  - Doenças parasitárias
  - Infecção crônica
  - Doenças por contraceptivos intrauterinos

Valores diminuídos

- Síndromes perdedoras de proteína
- Gravidez
- Mieloma não IgG
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Estados de imunodeficiência primária
- Combinada com diminuição de outras imunoglobulinas:
  - Agamaglobulinemia
    - Adquirida
    - Primária
    - Secundária (p. ex., mieloma múltiplo, leucemia, síndrome nefrótica, enteropatia perdedora de proteína)
    - Congênita
    - Aplasia tímica hereditária
    - Disgamaglobulinemia tipo I (diminuição da IgG e IgA e elevação da IgM)
    - Disgamaglobulinemia tipo II (ausência de IgA e IgM e níveis normais de IgG)
    - Lactância, primeira infância

IMUNOGLOBULINA M (IgM)

❑ Definição

- A IgM é o primeiro anticorpo a aparecer em resposta a um antígeno. A IgM pode ser produzida pelo feto e não pode atravessar a placenta
- Valores de referência: ver Tabela 16.51.

Tabela 16.51 Valores de referência da IgM de acordo com a idade.

Idade	Valores de referência (mg/dℓ)
0 a 30 dias	0 a 24
1 mês	19 a 83
2 meses	16 a 100
3 meses	23 a 85
4 meses	26 a 96
5 meses	31 a 103
6 meses	33 a 97
7 a 8 meses	32 a 120
9 a 11 meses	39 a 142
1 ano	41 a 164
2 anos	46 a 160
3 anos	45 a 190
4 anos	41 a 186
5 a 7 anos	46 a 197
8 a 9 anos	49 a 230
10 anos	60 a 263

❑ Uso

- Diagnóstico de imunodeficiências de IgM hereditárias e adquiridas
- Diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström
- Diagnóstico sorológico mais precoce de doença infecciosa.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Policlonal
  - Doença hepática
  - Infecções crônicas
  - Secundária à síndrome nefrítica
  - Síndrome de hiper IgM
- Monoclonal
  - Macroglobulinemia de Waldenström
  - Linfoma

- LLC
- Mieloma múltiplo (raro)
- Síndrome de Schnitzler
- Anticorpo IgM crioaglutinina
- GMSI

Valores diminuídos

- Síndromes com perda de proteína
- Mieloma não IgM
- Lactância, primeira infância

❑ Limitações

- A deficiência seletiva de IgM é um distúrbio imune raro que ocorre em associação a infecções e níveis normais de outros isótipos de imunoglobulina.

IMUNOGLOBULINAS, CADEIAS LEVES LIVRES, SORO

❑ Definição

- Os plasmócitos não produzem moléculas completas de imunoglobulina. Na verdade produzem componentes das cadeias pesadas e leves separadamente e, em seguida, mon-tam essas cadeias antes de sua secreção na corrente sanguínea. Como os plasmócitos produzem, em geral, uma quantidade ligeiramente maior de componentes de cadeias leves, existe habitualmente alguma sobra de cadeias leves que são secretadas no sangue sem estarem ligadas a uma cadeia pesada. São conhecidas como cadeias leves livres (CLL) séricas. Normalmente, são encontrados apenas níveis muito baixos de cadeias leves livres no sangue (soro)
- Os ensaios Freelite, para cadeias leves kappa livre e lambda livre, constituem um novo exame altamente sensível para o diagnóstico e o monitoramento de pacientes com mieloma múltiplo e distúrbios de plasmócitos relacionados. Os ensaios Freelite das cadeias leves kappa livre e lambda livre no soro são realizados em amostras de soro, e não de urina, com sensibilidade aumentada em comparação com os atuais ensaios com eletroforese
- Estudos recentes demonstram que os ensaios Freelite para cadeias leves kappa e lambda livres no soro:
  - Detectam até 82% dos casos de mieloma não secretor
  - Detectam e monitoram pacientes com amiloidose AL, incluindo aqueles que não apresentam proteína monoclonal por imunofixação (IFE)
  - Detectam e avaliam a resposta ao tratamento em > 95% dos pacientes com mieloma múltiplo de cadeia leve e Ig intacta
  - Detectam até 96% dos pacientes com mieloma de imunoglobulina intacta
  - Proporcionam um marcador mais precoce de resposta terapêutica ou resistência, em comparação com os ensaios de imunoglobulina total/pico IgM
  - Avaliam o risco de progressão para mieloma em pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI)
  - Em combinação com a eletroforese das proteínas séricas ou IFE isoladamente, proporcionam uma taxa de detecção ideal para todas as paraproteínas
- Valores de referência:
  - Kappa livre: 3,30 a 19,40 mg/ℓ
  - Lambda livre: 5,71 a 26,30 mg/ℓ
  - Razão kappa:lambda: 0,26 a 1,65.

❑ Uso

- Diagnóstico e monitoramento da evolução de pacientes com mieloma não secretor e mieloma oligossecretor (< 1 g/dℓ de proteína monoclonal no soro e < 200 mg/dia de proteína monoclonal na urina)
- Diagnóstico e monitoramento da evolução de pacientes com mieloma de cadeias leves, bem como amiloidose sistêmica primária, nos quais o distúrbio de plasmócitos clonais subjacente poderia ser de outro modo difícil de ser detectado e monitorado
- Previsão do risco de progressão de GMSI
- Previsão do risco de progressão de plasmocitoma ósseo solitário
- Diagnóstico, monitoramento durante e após o tratamento e, talvez, prognóstico de pacientes com mieloma múltiplo e imunoglobulina intacta.

❑ Interpretação (Tabela 16.52)

Tabela 16.52 Interpretação dos ensaios para cadeias leves livres no soro.

Kappa	Lambda	Razão K/ℓ	Interpretação
N	N	N	Soro normal
B	B	N	Supressão da MO sem gamopatia monoclonal
B	B	E	Gamopatia monoclonal
B	B	B	Gamopatia monoclonal
B	N	N	Soro normal
B	N	B	Gamopatia monoclonal
B	E	B	Gamopatia monoclonal
N	B	E	Gamopatia monoclonal
N	B	N	Soro normal
N	N	E	Gamopatia monoclonal
N	N	B	Gamopatia monoclonal
N	E	N	Elevação de Ig policlonal ou comprometimento renal
N	E	B	Gamopatia monoclonal
E	B	E	Gamopatia monoclonal
E	N	E	Gamopatia monoclonal
E	N	N	Elevação de Ig policlonal ou comprometimento renal
E	E	N	Elevação de Ig policlonal ou comprometimento renal
E	E	E	Gamopatia monoclonal com comprometimento renal
E	E	B	Gamopatia monoclonal com comprometimento renal

Valores elevados (ver Limitações)

- Mieloma múltiplo
- Neoplasias linfocíticas
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Amiloidose
- Doença de depósito de cadeias leves
- Doenças do tecido conjuntivo, como LES
- Comprometimento renal (comum)
- Produção excessiva de cadeias leves livres (CLL) policlonais de condições inflamatórias (comuns)
- Gamopatias biclonais de tipos diferentes de CLL (raras).

Valores diminuídos

- Comprometimento da função medular.

❑ Limitações

- Podem ocorrer níveis elevados de CLL kappa e lambda devido a hipergamaglobulinemia policlonal ou comprometimento da depuração renal. É preciso demonstrar uma elevação específica das CLL (p. ex., razão de CLL kappa/ℓambda) para fins diagnósticos.

Leitura sugerida

Bradwell AR. *Serum Free Light Chain Analysis*, 2nd ed. Birmingham, UK: The Binding Site Ltd; 2005:13–21.

Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS *et al*. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free κ and free λ immunoglobulin light chains: Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*. 2002; 48:1437–1444.

IMUNOSSUPRESSORES

❑ Definição

- A ciclosporina A é um polipeptídio cíclico contendo 11 aminoácidos. É produzida pelo fungo *Tolypocladium inflatum*
- O sirolimo é um antibiótico trieno macrocíclico, que é produzido pela fermentação do *Streptomyces hygroscopicus*. O sirolimo foi descoberto a partir de uma amostra de solo coletada em Rapa Nui, também conhecido como Easter Island. Do ponto de vista estrutural, o sirolimo assemelha-se ao tacrolimo e liga-se à mesma proteína de ligação intracelular ou imunofilina, conhecida como FKBP-12
- O tacrolimo é um antibiótico macrolídio produzido pelo *Streptomyces tsukubaensis*
- Outros nomes: ciclosporina (Sandimmune, Neoral); sirolimo (Rapamycin, Rapamune), tacrolimo (FK-506, Prograf)
- Valores de referência: ver Tabela 16.53.

Tabela 16.53 Valores de referência dos imunossupressores após transplante.

Fármaco	Tipo de transplante	Concentração terapêutica (ng/mℓ) 12 h após a administração da dose
Ciclosporina A		
	Renal	100 a 200
	Cardíaco	150 a 250
	Hepático	100 a 400
	Medula óssea	100 a 300

		Toxicidade com > 400
Sirolimo		4 a 20 (concentração mínima)
	Renal	4 a 12
	Hepático	12 a 20
Tacrolimo		5 a 20 (nível mínimo dentro de 12 h)
	Renal e hepático	
	0 a 2 meses após o transplante	10,0 a 15,0
	3 meses e mais	5,0 a 10,0
	Cardíaco	
	0 a 2 meses após o transplante	10,0 a 18,0
	3 meses e mais	8,0 a 15,0
		Toxicidade com ≥ 26

❑ **Uso**

- A ciclosporina é um fármaco que suprime o sistema imune usado para prevenir a rejeição de órgãos e transplante de medula óssea. É utilizada em combinação com outros imunossupressores ou corticosteroides
- Apesar de o sirolimo ter sido originalmente desenvolvido como agente antifúngico, foi constatado posteriormente que ele tem propriedades imunossupressoras e antiproliferativas
- O tacrolimo é um fármaco imunossupressor que demonstrou ser efetivo no tratamento da rejeição após transplante. Ele tem sido usado para terapia dos seguintes distúrbios: AR do adulto, como único agente ou em combinação com metotrexato, miosite refratária do adulto, esclerose sistêmica, doença de Crohn, hepatite crônica autoimune, enteropatia autoimune pediátrica, uveíte, síndrome nefrótica resistente a esteroides (grave), psoríase em placas crônica recalcitrante e dermatite atópica (administrado na forma de pomada).

❑ **Limitações**

- Teste realizado em amostras de sangue total
- As amostras coaguladas são inaceitáveis
- As amostras congeladas são inaceitáveis
- Teste realizado por imunoensaio ou tecnologia de CL/EMn (EM múltipla)
  - Imunoensaio (p. ex., MEIA, EMIT, FPIA, RIA): o FPIA demonstra mais reatividade cruzada com metabólitos da ciclosporina do que a EMIT. Por conseguinte, a concentração com a EMIT pode ser 70% daquela com o FPIA. Observe que a reatividade cruzada dos imunoensaios pode mudar com o passar do tempo, razão pela qual é preciso consultar a bula do fabricante para informações atualizadas
  - As concentrações com CL/EM são geralmente mais baixas do que as do imunoensaio, devido à reatividade cruzada do imunoensaio com metabólitos.

ÍNDICE DE ANISOCITOSE

❑ **Definição**

- O índice de anisocitose (RDW) é um coeficiente de variação da distribuição do volume eritrocitário individual
- Valores de referência: 12,1 a 14 fl.

❑ **Uso**

- A elevação do RDW é útil para direcionar a atenção para a anisocitose, um marcador de várias anemias.

❑ **Interpretação**

- O RDW mostra-se especialmente útil para diferenciar a anemia ferropriva (RDW alto, VCM normal a baixo) do traço β-talassêmico (RDW normal, VCM baixo)
- O aumento do RDW também é útil para identificar a ocorrência de fragmentação dos eritrócitos, aglutinação ou populações de células dimórficas.

❑ **Limitações**

- Uma contagem muito elevada de leucócitos, numerosas plaquetas grandes e a autoaglu-tinação resultam em valores falsamente elevados do RDW.

INIBIDOR DO ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO 1 (PAI 1)

❑ **Definição**

- O PAI 1, um inibidor do ativador do plasminogênio tecidual, é sintetizado nas células endoteliais, nas plaquetas e no fígado
- Valores de referência: 0,0 a 22,0 UI/mℓ.

❑ **Uso**

- Esse teste é utilizado em raros casos de tendência à trombose, quando não se identifica outra causa.

❑ **Interpretação**

Valores diminuídos

- É difícil determinar valores diminuídos, visto que a faixa normal pode ser tão baixa quanto 0,0
- Casos com tendência aumentada à fibrinólise (sangramento, rápida dissolução de coá-gulos hemostáticos).

Valores elevados

- Podem resultar em tendência à trombose arterial ou venosa
- Adquiridos: durante episódios trombóticos agudos; gravidez; sepse
- Congênitos: foram descritas elevações congênitas raras.

❑ **Limitações**

- Trata-se de um ensaio biológico de difícil execução reproduzível
- O inibidor exibe variações diurnas, com níveis mais elevados pela manhã (a amostra de sangue deve ser coletada em jejum, entre 8 e 12 h).

INIBINAS A E B, SORO

❑ **Definição**

- Hormônios polipeptídicos que pertencem à família do fator transformador do crescimento; esses hormônios são secretados pelas células da granulosa do ovário e pelas células de Sertoli do testículo. Inibem a produção hipofisária de FSH. São secretados pela placenta durante a gravidez. As inibinas são heterodímeros e, portanto, exibem duas formas: alfabeta A (inibina A) e alfabeta B (inibina B)
- Valores de referência: ver Tabelas 16.54 e 16.55.

Tabela 16.54 Valores de referência para inibina A.

Idade/fase	Inibina A (dímero) (pg/mℓ)
Mulheres com ciclos normais	
Início da fase folicular (–14 a –10)	1,8 a 1,73
Meio da fase folicular (–9 a –4)	3,5 a 31,7
Final da fase folicular (–3 a –1)	9,8 a 90,3
Metade do ciclo (dia 0)	16,9 a 91,8
Fase lútea inicial (1 a 3)	16,1 a 97,5
Meio da fase lútea (4 a 11)	3,9 a 87,7
Fase lútea final (12 a 14)	2,7 a 47,1
Níveis máximos IVF	354,2 a 1.690,0
SOPC-ovulatória	5,7 a 16,0
Pós-menopausa	< 7,9
Homens normais	< 2,1

Tabela 16.55 Valores de referência para a inibina B de acordo com o sexo e a idade.

Homens	Mulheres
< 3 anos: Nenhuma faixa estabelecida	< 3 anos: Nenhuma faixa estabelecida
3 a 9 anos: < 162 pg/mℓ	3 a 9 anos: < 30 pg/mℓ
10 a 13 anos: 42 a 339 pg/mℓ	10 a 13 anos: < 93 pg/mℓ
14 a 17 anos: 68 a 300 pg/mℓ	14 a 17 anos: < 140 pg/mℓ
≥ 18 anos: < 305 pg/mℓ	Pré-menopausa: < 255 pg/mℓ
	Pós-menopausa: < 30 pg/mℓ

❑ Uso

- Mulheres:
  - A inibina A é produzida principalmente pelo corpo lúteo
    - Indetectável antes da puberdade
    - Níveis muito baixos na pós-menopausa, devido à ausência de secreções foliculares
    - Durante a gravidez, é secretada pela placenta. A inibina A tem um pico dentro 8 a 10 semanas, declina até 20 semanas e, a seguir, aumenta de modo gradual até o parto
    - É também usada como marcador efetivo para gestações com síndrome de Down tante
  - A inibina B é produzida pelas células da granulosa dos pequenos folículos antrais em desenvolvimento
    - Alcança um pico no início da puberdade; posteriormente, mantém um nível constante
    - Declina gradualmente depois dos 40 anos de idade. No início da menopausa, a ini bina B na fase folicular declina, enquanto a inibina A e o estradiol ainda se encontram dentro da faixa normal
    - Pode indicar baixa reserva ovariana em mulheres perimenopausa e na transição para a menopausa; útil para a reprodução assistida. A sua determinação é feita nos dias 3 a 5 do ciclo menstrual
  - Depois da menopausa, as inibinas A e B declinam para níveis muito baixos

        - Podem ser úteis para triagem para pré-eclâmpsia
        - Como exame complementar em pacientes com tumores de células da granulosa do ovário, quando usada em combinação com inibina B
    - Homens:
        - A inibina B é predominante nos homens e sustenta a espermatogênese por retroalimentação negativa do FSH
        - A inibina A não é significativa nos homens (valores normais < 480 pg/m ℓ); os níveis permanecem bastante constantes
        - Podem estar diminuídas na infertilidade masculina.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Inibina A: elevada durante a gravidez normal
- Pré-eclâmpsia, síndrome de Down e alguns cânceres
    - Setenta por cento das pacientes com tumores de células da granulosa
    - Vinte por cento das pacientes com tumores ovarianos epiteliais.

Valores diminuídos

- Envelhecimento ovariano

❑ Limitações

- Os níveis de inibina flutuam durante o ciclo menstrual.

INSULINA:PEPTÍDIO C, RAZÃO

❑ Definição

- A insulina e o peptídio C são secretados na veia porta em quantidades equimolares, porém com razão sérica = 1:5–1:15, devido à remoção de cerca de 50% da insulina do sangue durante a passagem inicial pelo fígado. Meia-vida do peptídio C = aproximadamente 30 min
- Valor de referência: razão molar insulina:peptídio C em jejum = 1,0.

❑ Uso

- Para diferenciar o insulinoma da hipoglicemia factícia em consequência do uso de insulina.

❑ Interpretação

- Menos de 1,0 em unidades de molaridade (ou > 47,17 μg/ng em unidades convencionais)
    - Aumento da secreção de insulina endógena (p. ex., insulinoma, administração de sulfonilureia)
    - Insuficiência renal
- Mais de 1,0 em unidades de molaridade (ou > 47,17μg/ng em unidades convencionais)
    - Administração exógena de insulina
    - Cirrose

❑ Limitações

- Existem diferenças étnicas na razão insulina:peptídio C tanto em jejum quanto em condições estimuladas pela glicose em gestantes jovens normais, não diabéticas. Em comparação com brancas e hispânicas, as mulheres afrodescendentes tiveram índices sugestivos de menor produção de insulina e maior resistência à insulina (ou seja, concentração mais baixa de peptídio C, razão C/I mais baixa e elevação da insulina e razão I/G).

INSULINA

❑ Definição

- Esse hormônio peptídico é processado enzimaticamente a partir da proinsulina nos grâ-nulos secretores das ilhotas beta do pâncreas. Aproximadamente 50% são removidos do sangue durante a passagem inicial pelo fígado. Sua meia-vida é de 4 a 9 min. A secreção é regulada principalmente pelos níveis de glicemia; por conseguinte, a insulina deve ser sempre medida com determinação concomitante do nível de glicemia. A deficiência de insulina constitui o fator crucial na patogenia do DM tipo 1
- Valores de referência: 6 a 27 μUI/mℓ.

❑ Uso

- Diagnóstico de insulinoma
- Diagnóstico de hipoglicemia em jejum
- Não é clinicamente útil para diagnóstico de DM.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Insulinoma. Nível sanguíneo de insulina em jejum de > 50 μU/mℓ quando houver níveis de glicemia baixos ou normais. A administração de tolbutamida ou de leucina provoca uma rápida elevação dos níveis sanguíneos de insulina para valores muito altos em al-guns minutos, com rápida normalização
- Hipoglicemia factícia quando houver glicemia normal
- Síndrome autoimune de insulina
- DM leve não tratado em indivíduos obesos. O nível sanguíneo em jejum está frequentemente aumentado
- Cirrose devido à depuração insuficiente do sangue
- Acromegalia (especialmente com doença ativa) após a ingestão de glicose
- Hipoglicemia reativa após a ingestão de glicose, especialmente com curva de tolerância à glicose de tipo diabético.

Valores diminuídos

- DM tipo 1
- Hipopituitarismo
- DM grave com cetose e perda de peso, podendo resultar em ausência de insulina. Nos casos menos graves, a insulina frequentemente está presente, porém apenas com concentrações mais baixas de glicose.

❑ Limitações

- Os valores da insulina estão normais nas seguintes condições:
  - Hipoglicemia associada a tumores não pancreáticos
  - Hipoglicemia idiopática da infância, exceto após a administração de leucina
- Com frequência, são encontrados anticorpos anti-insulina circulantes em pacientes que foram tratados com formas não humanas de insulina. Quando presentes, esses anticorpos podem interferir no ensaio
- Para indivíduos que apresentam sobrepeso significativo, os níveis de insulina em jejum tipicamente estão um pouco mais altos do que aqueles de adultos com peso normal
- Os anticorpos heterófilos no soro humano podem reagir com as imunoglobulinas incluídas nos componentes do ensaio, causando interferência nos imunoensaios *in vitro*. Amostras de pacientes rotineiramente expostos a animais ou produtos séricos de animais podem exibir esse tipo de interferência, produzindo potencialmente um resultado anormal.

INSULINA, TESTE DE TOLERÂNCIA À

❑ Definição

- Administra-se insulina, 0,1 unidade/kg de peso corporal IV. Deve-se utilizar uma dose menor se houver suspeita de hipopituitarismo. Deve-se ter glicose IV à disposição para evitar qualquer reação grave. Obtém-se uma amostra de sangue para dosagem dos níveis séricos de glicose e cortisol (e hormônio do crescimento [GH], quando indicado) imediatamente antes da injeção de insulina e, a seguir, dentro de 30 e 45 min. Todos os pacientes, nos quais ocorre hipoglicemia adequada, definida como um nível de 35 mg/dℓ ou menos, devem apresentar alguns sinais/sintomas de hipoglicemia, seja descarga sim pática, seja privação de glicose do SNC, como simplesmente adormecer.

❑ Uso

- Avaliação das síndromes de resistência extrema à insulina
- Classificação geral de sensibilidade à insulina
- Avaliação da deficiência de GH.

❑ Interpretação

- Normalmente, o nível de glicemia cai para 50% dos valores de jejum dentro de 20 a 30 min e retorna aos níveis de jejum em 90 a 120 min
- Os níveis de glicemia que caem < 25% e que retornam rapidamente aos valores de jejum representam um aumento da tolerância à insulina.

Valores elevados

- Hipotireoidismo
- Acromegalia
- Síndrome de Cushing (uma resposta máxima do cortisol de < 18 a 20μg/dℓ e uma alteração de < 7 μg/dℓ em relação ao valor basal indicam deficiência de glicocorticoides)
- DM (alguns pacientes, especialmente idosos, obesos).

Valores diminuídos

- Sensibilidade aumentada à insulina (queda excessiva do nível de glicemia)
  - Não responsividade hipoglicêmica (ausência de resposta da glicogenólise)
  - Tumor de células das ilhotas do pâncreas
  - Insuficiência adrenocortical
  - Insuficiência adrenocortical secundária ao hipopituitarismo
  - Hipotireoidismo
- Doença de von Gierke (alguns pacientes)
- Inanição (depleção do glicogênio hepático).

❑ Limitações

- Em mulheres pré-menopausa, o teste pode ser realizado em qualquer fase do ciclo mens-trual, visto que não há efeitos do ciclo sobre a resposta do eixo hipotálamo-hipófisesuprarrenal à hipoglicemia induzida pela insulina
- Quase todos os pacientes exibem algum grau de sudorese. Se o paciente não tiver sudo-rese, a adequação do estímulo de estresse deve permanecer suspeita, independentemente da concentração sérica de glicose
- A maioria dos pacientes também apresenta precórdio hiperativo (porém sem taquicar-dia ou hipotensão, visto que estão em decúbito dorsal) e sensação de fome, sonolência, desinteresse ou ansiedade. Esta última é comum e, algumas vezes, intensa, constituindo uma experiência desagradável para muitos pacientes
- Os pacientes com insuficiência suprarrenal primária ou secundária ou com DM de longa duração

apresentam uma resposta compensatória comprometida à hipoglicemia

- Os critérios para a resposta normal do cortisol sérico variaram de 18 a cerca de 22 μg/dℓ em diversos estudos. A conduta ideal é que os valores de referência sejam determinados localmente, o que raramente é feito na prática. Se o cortisol sérico alcançar esse nível, não é importante o fato de a hipoglicemia ser adequada. Por outro lado, a incapacidade de alcançar esse valor indica uma resposta inadequada apenas se o nível sérico de glicose cair para 35 mg/dℓ ou menos. Se isso não for obtido, significa que o estímulo foi inadequado, devendo o teste ser repetido. O importante é a concentração sérica de cortisol alcançada, e não o incremento.

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA PRÉ-NATAL

❑ Definição

- Exame não invasivo com o objetivo de limitar exames complementares invasivos que comportam risco para a gravidez.

❑ Uso

- Foram desenvolvidas modalidades de triagem para a detecção da síndrome de Down/ trissomia do 21, visto que a trissomia do 21 constitui a anormalidade cromossômica autossômica viável mais comum. Entretanto, a triagem também possibilita uma avaliação quanto ao risco específico de trissomia do 18 e defeitos do tubo neural
- Além disso, com a inclusão de ultrassonografia precoce, um aumento da translucência nucal do feto pode indicar outras anormalidades cromossômicas, incluindo síndrome de Turner (45, X), trissomia do 13 e triploidia
- A determinação da AFP no segundo trimestre é usada para avaliar o risco de defeitos fetais do tubo neural
- A triagem é oferecida a todas as mulheres, independentemente de sua idade, para obter informações mais acuradas sobre os riscos do que a fornecida pela idade exclusivamente.

❑ Limitações

- O risco para trissomia do 13 *não* é calculado; entretanto, as gestações com trissomia do 13 estão tipicamente associadas a anormalidades na ultrassonografia, que podem ser detectadas no segundo trimestre. Por definição, a triagem não é diagnóstica; a maioria das gestações com triagem positiva é cromossomicamente normal, enquanto algumas gestações afetadas são omitidas.

ANÁLISE GENÉTICA MOLECULAR PRÉ-NATAL (ANÁLISE PRÉ-NATAL DE DNA)

❑ Definição

- Teste molecular realizado em DNA fetal para identificar diretamente mutações específi-cas ou avaliar marcadores estreitamente ligados para uma mutação desconhecida.

❑ Uso

- Avaliar o estado de mutação para doenças hereditárias específicas
- Tipicamente realizada apenas quando os pais são afetados ou são portadores conhecidos de doença.

❑ Limitações

- Teste direto que só avalia determinadas mutações-alvo de interesse
- A análise de ligação, um teste de marcador genético adjacente usado quando a mutação em questão não é conhecida, é limitada pela recombinação potencial entre o marcador testado e a mutação-causa
- O teste do DNA mitocondrial pode ser problemático, visto que existe a probabilidade de a mutação

mitocondrial existir em combinação com mitocôndrias normais (hetero-plasmia).

CITOGENÉTICA PRÉ-NATAL: HIBRIDIZAÇÃO IN SITU POR FLUORESCÊNCIA (FISH) E ANÁLISE CROMOSSÔMICA

- Definição e uso
- FISH
  - Análise do tecido fetal para a detecção de aberrações cromossômicas numéricas ou estru turais específicas
  - A FISH na interfase realizada em células sem cultura é usada para fornecer um rápido resultado (1 dia) sobre números específicos de cromossomos. Tipicamente, são analisados os cromossomos 13, 18, 21, X e Y. A FISH na metáfase realizada em cultura de células é usada para avaliar aberrações cromossômicas demasiado pequenas para serem detectadas por análise cromossômica convencional
  - Em geral, usada apenas em casos de risco específico (anomalias específicas na ultrassonografia, história familiar)
- Análise cromossômica
  - Análise de tecido fetal para detectar aberrações cromossômicas numéricas e estruturais. As aberrações cromossômicas são, em sua maioria, numéricas (p. ex., trissomias do 13, 18, 21 [síndrome de Down], 45, X [síndrome de Turner], 47, XXY [síndrome de Klinefelter])
  - Principais indicações:
- Risco aumentado determinado por triagem materna
- Anomalia na ultrassonografia
- História familiar de anomalia cromossômica (gravidez anterior afetada, genitor portador de rearranjo equilibrado)
- Determinação do sexo fetal para história de distúrbios ligados ao X.

❑ Limitações

- FISH
  - Teste específico que avalia apenas uma região específica no cromossomo; não garante a normalidade de todo o cromossomo e tampouco analisa cada cromossomo
  - O mosaicismo também pode confundir os resultados
- Análise cromossômica
  - A análise não é capaz de detectar aberrações com menos de 5 a 10 megabases; exige cultura celular para obter células em divisão ativa na metáfase
  - O mosaicismo, isto é, a presença de duas linhagens celulares, pode ser de interpretação difícil, visto que podem surgir anomalias cromossômicas *in vitro* durante a cultura da amostra.

HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA DE ARRANJOS (aCGH) (ANÁLISE GENÔMICA DE MICROARRANJOS)*

❑ Definição

- Essa tecnologia utiliza sondas que abrangem todo genoma e tem a capacidade de detec-tar anormalidades cromossômicas até 10 vezes menores do que aquelas detectadas por análise cromossômica convencional.

❑ Uso

- Detecção de anormalidades cromossômicas (alterações no número de cópias; por exem-plo, deleção, duplicação) até 10 vezes menores do que aquelas passíveis de detecção por análise cromossômica convencional
- Detecção de anormalidades que podem estar envolvidas no atraso do desenvolvimento, autismo e anomalias congênitas. Alguns laboratórios oferecem a aCGH para diagnóstico pré-natal

- São também utilizados arranjos apropriados para câncer na prática clínica.

❑ Interpretação

- Normal: Duas cópias de todas as sequências testadas em células diploides
- Anormal: Número de cópias < ou > 2

❑ Limitações

- A aCGH *não consegue* detectar rearranjos equilibrados que podem desempenhar um papel na interrupção repetida da gravidez e no câncer
- A interpretação dos resultados nem sempre é direta; alguns desequilíbrios detectados não têm importância clínica. Um banco de dados de variantes está sendo elaborado.

TESTE DE COMPATIBILIDADE PRÉ-TRANSFUSÃO*[*]

❑ Definição e uso

- A demonstração de reações antígeno-anticorpo nos eritrócitos é a base do teste de compatibilidade ou prova cruzada pré-transfusão e um elemento-chave da imuno-hematologia. A aglutinação constitui o ponto final da maioria desses testes (incluindo tipagem do sangue, triagem para anticorpos e prova cruzada). Os avanços dos conhecimentos em genética contribuíram com uma nova abordagem à tipagem dos antígenos, baseada na determinação da sequência do DNA. Todavia, esses testes atualmente não são usados como testes de rotina nos bancos de sangue, e os testes descritos neste capítulo baseiamse na metodologia clássica da aglutinação
- Três critérios importantes precisam ser preenchidos para uma transfusão segura de he-mácias:
  - As hemácias a serem transfundidas precisam ser AB0-compatíveis
  - As hemácias RhD-positivas não devem ser administradas a mulheres com fenótipo RhD-negativo
  - As hemácias transfundidas não podem ter antígenos de grupos sanguíneos reativos com qualquer anticorpo significativo clinicamente preexistente que possa ser en contrado no receptor
- Para alcançar esses objetivos, o teste de compatibilidade pré-transfusão começa com o procedimento de tipagem e triagem, que determina o grupo AB0 e a tipagem Rh (D) do receptor. Os anticorpos contra os antígenos AB0 são de ocorrência natural e são usados para determinar o grupo sanguíneo AB0 de uma pessoa. Em seguida, o soro do paciente é analisado quanto à existência de anticorpos (não AB0) clinicamente significativos contra antígenos de outros grupos sanguíneos. Se for detectado um anticorpo pela triagem de anticorpos, é preciso realizar um painel de identificação de anticorpos para identificá-lo
- Pode-se assegurar uma transfusão segura na maioria dos receptores pela tipagem AB0 e Rh correta dos pacientes e doadores.

❑ Determinação do grupo AB0

- A tipagem AB0 direta e reversa de todos os pacientes precisa ser realizada antes da transfusão de hemoderivados utilizando reagentes comerciais e eritrócitos e soro (ou plasma) do paciente
- A tipagem AB0 direta é realizada pela pesquisa dos antígenos A e B nos eritrócitos do paciente (ou do doador) utilizando anticorpos reagentes anti-A e anti-B comerciais
- A tipagem AB0 reversa é determinada pela verificação da existência de anticorpos anti-A e anti-B no soro do paciente (ou doador), utilizando eritrócitos reagentes comerciais
- A intensidade da aglutinação durante o teste é habitualmente quantificada
- Um indivíduo do grupo A apresenta anticorpos anti-B, mas não anti-A. Um indivíduo do tipo B tem anticorpos anti-A, mas não anti-B. O indivíduo do tipo AB não tem anticorpos anti-A nem anti-B. O soro dos indivíduos do tipo O contém tanto anticorpos anti-A como anti-B.

❑ Tipagem Rh

- Deve-se determinar o tipo Rh (D) de todos os pacientes antes da realização de transfusão, ou se o paciente

for uma mulher grávida, a fim de prevenir a imunização ao antígeno D e a produção de aloanticorpos anti-D. O anti-D é um anticorpo clinicamente significativo, que pode causar reações transfusionais hemolíticas e a doença hemolítica do feto e do recém-nascido (DHFRN)

- A tipagem Rh é realizada pela pesquisa da presença do antígeno D nos eritrócitos, utili-zando anticorpos reagentes anti-D e observando a ocorrência de aglutinação
- Alguns pacientes não apresentam aglutinação bem definida após centrifugação com anti-D, porém ainda têm o antígeno D. Essa situação é conhecida como D fraco e exige o acréscimo de AGH para identificação do antígeno D. Esses pacientes com D fraco são ainda considerados Rh-positivos
- O teste para D fraco não é necessário para pacientes, porém a sua realização é necessária nos doadores
- Na prática, os termos Rh-positivo e Rh-negativo referem-se, respectivamente, à pre-sença ou ausência do antígeno D, e os testes pré-transfusionais de rotina só incluem o teste para antígeno D. Todavia, além do antígeno D, existem muitos outros antígenos no sistema de grupo sanguíneo Rh. Quando houver aloanticorpos, pode ser necessário efetuar uma tipagem dos pacientes e/ou doadores para esses (outros) antígenos Rh, mais comumente C, E, c, e
- Os anticorpos contra os antígenos Rh são imunologicamente estimulados na maioria dos casos, principalmente após gravidez ou transfusão.

❑ Triagem de anticorpos

- A triagem de anticorpos é utilizada para detectar a presença de aloanticorpos inespera-dos no soro do receptor, contra antígenos de grupos sanguíneos não AB0 (p. ex., Kell, Duffy e Kidd). Essa triagem é realizada com o uso de eritrócitos de triagem comercialmente disponíveis. Em geral, efetua-se um TAI utilizando o soro do paciente e dois ou três grupos de eritrócitos de tipo O com antígenos de grupo sanguíneo conhecidos, porém variados
- Se for detectada aglutinação na triagem de anticorpos, o anticorpo precisa ser identifica-do, e os eritrócitos negativos para esse antígeno devem ser selecionados para transfusão.

❑ Provas cruzada

- A prova cruzada consiste em testar o soro do paciente com eritrócitos do doador obtidos de um segmento ligado à unidade de sangue selecionada. A não ser que haja necessidade muito urgente de sangue, a prova cruzada é obrigatória. O método empregado deve ser capaz de demonstrar incompatibilidade AB0 e a presença de outros anticorpos clinicamente significativos contra antígenos eritrocitários
- Se o receptor/paciente tiver uma triagem de anticorpos negativos, uma prova cruzada abreviada (centrifugação imediata) é adequada. Entretanto, se o paciente tiver uma tria-gem positiva para anticorpos, ou se houver história pregressa de aloimunização, é preci-so selecionar unidades de doadores negativas para antígenos, e deve-se realizar um teste de Coombs completo (pela incubação do plasma do paciente e eritrócitos do doador em temperatura corporal e, em seguida, acréscimo de AHG)
- A prova cruzada com centrifugação imediata constitui uma maneira adicional de assegu-rar que o paciente irá receber eritrócitos AB0 compatíveis, visto que os anticorpos anti-AB0 causam aglutinação sem incubação na temperatura corporal e acréscimo de AHG
- Para detectar muitos dos anticorpos não AB0 clinicamente significativos, é necessário re-alizar uma prova cruzada de Coombs, visto que não haverá aglutinação sem incubação em temperatura corporal e acréscimo de AHG.

❑ Limitações

- Antígenos adquiridos, como antígenos “B adquiridos” em indivíduos de grupo A
- Discrepâncias nas tipagens direta e reversa. Quando ocorrem, é preciso pesquisar ime-diatamente a causa. A causa mais comum consiste em um paciente com subgrupo A que produziu anticorpos anti-A_1 (80% dos pacientes de grupo A são do subgrupo A_1). O restante consiste, em sua maioria, em A_2 e pode desenvolver anticorpos anti-A_1

- Autoanticorpos a quente e a frio podem interferir no teste pré-transfusão
- O teste pré-transfusão pode ser complicado em pacientes recentemente transfundidos e submetidos a transplante de medula óssea.

LACTATO DESIDROGENASE, ISOENZIMAS DA

❑ Definição

- A LDH é uma enzima citoplasmática tetramérica. As designações mais habituais das isoenzimas são LDH-1 (H[4]), LDH-2 (H[3]M, LDH-3(H[2]M[2]), LDH4 (HM[3]) e LDH5 (M[4]). A especificidade tecidual deriva do fato de que ocorre síntese tecidual específica de subunidades de acordo com razões bem definidas. Mais notavelmente, as células do músculo cardíaco sintetizam preferencialmente subunidades H, enquanto as células hepáticas sintetizam quase exclusivamente subunidades M. O músculo esquelético também sintetiza, em grande parte, subunidades M, de modo que a LDH(5) é uma forma tanto hepática quanto muscular esquelética de LDH. As formas LDH-1 e LDH-5 são aquelas mais frequentemente usadas para indicar patologia cardíaca ou hepática, respectivamente. Os padrões isoenzimáticos da LDH não podem ser interpretados sem o conhecimento da história clínica (ver Tabela 16.56).

❑ Uso

- A LDH mostra-se útil na investigação de uma variedade de doenças que acometem o coração, o fígado, o músculo, os rins, os pulmões e o sangue, bem como na diferenciação da LDH sintetizada pelo coração das fontes hepáticas e outras fontes de LDH
- As isoenzimas são usadas por muitos médicos no diagnóstico de infarto do miocárdio em combinação com CK total e CK-MB
- Investigação de causas inexplicáveis de elevação da LDH
- Detecção de macro-LDH.

Tabela 16.56 Distribuição da atividade percentual das isoenzimas da LDH nos tecidos.

	Atividade da LDH				
Órgão	**LDH-1**	**LDH-2**	**LDH-3**	**LDH-4**	**LDH-5**
Coração	60	30	5	3	2
Fígado	0,2	0,8	1	4	94
Rins	28	34	21	11	6
Cérebro	28	32	19	16	5
Músculo esquelético	3	4	8	9	76
Pulmões	10	18	28	23	21
Baço	5	15	31	31	18
Eritrócitos	40	30	15	10	5
Pele	0	0	4	17	79

❑ Interpretação

Ver Tabela 16.57.

- Ocorrem macroenzimas, isto é, complexos de alto peso molecular, com a LDH, bem como com a CK e outras enzimas. As isoenzimas da LDH podem formar complexos com a IgA ou a IgG. Essas macroenzimas da LDH caracterizam-se por uma posição anormal das bandas isoenzimáticas, alargamento

ou motilidade anormal de uma banda e elevação inexplicável da LDH sérica total. Alguns desses pacientes apresentam resultados anormais do ANA e complexos de IgG. Outros exibem anormalidades das cadeias leves, porém não em quantidades úteis para estabelecer um diagnóstico. Foi constatado que o tratamento com estreptoquinase produz um complexo de LDH-estreptoquinase, que foi visualizado como banda na origem da eletroforese

- Um aumento da LDH total com distribuição normal das isoenzimas pode ser observado no infarto do miocárdio, na doença cardíaca arterioesclerótica com insuficiência cardía-ca crônica e em várias combinações de doenças agudas e crônicas (podendo representar uma reação de estresse geral)
- Cerca de 50% dos pacientes com tumores malignos exibem padrões alterados da LDH. Com frequência, essa alteração é inespecífica e carece de valor diagnóstico. Os tumores sólidos, especialmente aqueles de origem nas células germinativas, podem aumentar a LDH-1
- Na anemia megaloblástica, na hemólise, no infarto cortical renal e em alguns pacientes com câncer, o padrão das isoenzimas pode simular o do infarto do miocárdio, porém o tempo levado para alcançar o pico e o aumento ajudam a diferenciar essas condições
- Uma banda isoenzimática catódica à LDH-5 foi denominada LDH-6. Não se trata de um complexo de imunoglobulina. Tem sido observada em indivíduos com doença hepática, e acredita-se que indica um prognóstico grave.

❑ Limitações

- Não se pode aceitar uma amostra hemolisada, visto que os eritrócitos contêm muito mais LDH do que o soro. As causas podem incluir transporte pelo tubo pneumático, mistura vigorosa ou punção venosa traumática. Os tubos não devem conter bolhas de ar para evitar qualquer hemólise mínima.
- A atividade da LDH constitui um dos indicadores mais sensíveis de hemólise *in vitro*.
- A hemólise provoca elevação anormal de LDH-1, de modo que é preciso evitar rigoro-samente qualquer hemólise *ex vivo*.
- O congelamento ou a conservação prolongada a 4°C (> 12 h) provoca perda da LDH-5
- Elevações das formas intermediárias (LDH-2 a LDH4) da LDH raramente são usadas para definir a origem tecidual, e esses relatos em grande parte não têm base científica
- Embora elevações da LDH sérica também sejam observadas após infarto do miocárdio, o teste foi substituído pela determinação das troponinas.

Tabela 16.57 Padrões de isoenzimas da LDH em várias doenças e condições.

Condição	Isoenzima(s) de LDH elevada(s)
IAM	LDH-1 mais do que a LDH-2
Infarto cortical renal agudo	LDH-1 mais do que a LDH-2
AP	LDH-1
Crise falciforme	LDH-1 e LDH-2
Queimadura elétrica e térmica, traumatismo	LDH-5
Mãe grávida de feto eritroblástico	LDH-4 e v5
IAM com congestão hepática aguda	LDH-1 e LDH-5
Hepatite em fase inicial	LDH-5 (pode tornar-se normal, mesmo quando a ALT está ainda aumentando).
Linfoma maligno	LDH-3 e LDH-4 (a LDH-2 também pode aumentar) (reflete o efeito da quimioterapia).
Leucemia granulocítica crônica ativa	LDH-3 aumentada em > 90% dos casos, porém normal durante a

	remissão.
Carcinoma de próstata	5; 5:1 razão > 1
Dermatomiosite	5
LES	3 e 4
Distúrbios do colágeno	2, 3 e 4
Embolia e infarto pulmonares	2, 3 e 4
Embolia pulmonar com *cor pulmonale* agudo causando congestão hepática aguda	3 e 5
Insuficiência cardíaca congestiva	2, 3 e 4
Infecções virais	2, 3 e 4
Várias neoplasias	2, 3 e 4
Atividade física vigorosa	4 e 5
Carcinomatose das leptomeninges	5

LACTATO, SANGUE

❑ Definição

- O lactato sanguíneo, também conhecido como ácido 2-hidroxipropanoico, ácido láctico ou L-lactato, é um produto final da glicólise anaeróbica, como alternativa do piruvato que entra no ciclo de Krebs, possibilitando o metabolismo da glicose. Os principais locais de produção consistem no músculo esquelético, cérebro e eritrócitos. O lactato é metabolizado pelo fígado
- Valores de referência: 0,3 a 2,4 mmol/ℓ
- Valor crítico: > 5 mmol/ℓ.

❑ Uso

- Monitoramento da acidose metabólica, acidose láctica

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipoperfusão: ICC, choque
- Diminuição no conteúdo de oxigênio: hipoxemia, anemia grave, intoxicação por monó-xido de carbono
- Sepse
- CAD
- Fármacos e toxinas (p. ex., solução de lactato de Ringer, biguanidas, terapia retroviral, isoniazida, paracetamol, etanol, etilenoglicol e outros)
- Exercício vigoroso
- Crises convulsivas
- Insuficiência hepática
- Insuficiência renal
- Acidose de D-lactato (devido à síndrome do intestino curto ou a outras formas de má absorção)
- Erros inatos do metabolismo (p. ex., deficiência de piruvato desidrogenase, doença de armazenamento do glicogênio).

❑ Limitações

- Nenhuma identificação limitada
- Interferência metodológica (p. ex., ácido ascórbico)
- A coleta correta da amostra e as técnicas de processamento apropriadas são de impor-tância crítica para a obtenção de resultados confiáveis. O uso de torniquete ou fechar o punho aumentam o lactato
- Esse teste não determina o D-lactato, uma causa incomum e frequentemente não diagnosticada de acidose láctica
- Pode-se utilizar uma razão lactato:piruvato para diferenciar as causas de acidose láctica. Diversos distúrbios congênitos, em que o piruvato não é convertido em lactato, como, por exemplo, deficiência de piruvato desidrogenase. Nesse caso, há acúmulo de piruva-to, os níveis sanguíneos apresentam-se elevados, e a razão lactato:piruvato é baixa.

LACTOFERRINA, FEZES

❑ Definição

- Trata-se de uma glicoproteína expressa por neutrófilos ativados. É um marcador sensí-vel e específico para a detecção de inflamação na DII crônica. O ensaio para lactoferrina fecal proporciona um método acurado, não invasivo e seguro para diferenciar a DII da SII, uma vez excluídas as causas infecciosas de inflamação e a possibilidade de câncer colorretal. Esse ensaio tem sensibilidade de 86% e especificidade de 100% para diferenciar a DII da SII, tornando-o um importante instrumento diagnóstico. Pacientes com DII oscilam entre estados de doença ativa e inativa, e a lactoferrina fecal aumenta 2 a 3 semanas antes do início dos sinais/sintomas clínicos. Durante a remissão e o tratamento efetivo, a lactoferrina fecal diminui significativamente
- Valores de referência: negativo.

❑ Uso

- Triagem para inflamação em pacientes que apresentam dor abdominal e diarreia
- Diferenciar pacientes com DII ativa daqueles com SII não inflamatória
- Monitoramento da atividade da DII

❑ Interpretação

Valores elevados

- Inflamação intestinal
- Aumento acentuado na DII ativa
- Podem ser observados níveis moderadamente elevados de lactoferrina fecal com eritró-citos e leucócitos em associação à diarreia inflamatória causada por patógenos enteroinvasivos.

Valores diminuídos

- NA

❑ Limitações

- Os resultados do teste devem ser interpretados juntamente com o estado de lactação. O leite materno é naturalmente rico em lactoferrina, e as amostras de fezes de lactentes amamentados podem produzir resultados falso-positivos com esse ensaio
- Esse teste pode não ser apropriado para indivíduos imunocomprometidos
- A obtenção de um resultado negativo não descarta a presença de inflamação intestinal.

LECITINA:ESFINGOMIELINA, RAZÃO

❑ Definição

- A razão lecitina:esfingomielina (L:E) baseia-se na observação de que existe um fluxo de secreções pulmonares dos pulmões para o líquido amniótico, e esse efluxo modifica a composição fosfolipídica do LA, possibilitando, assim, a avaliação indireta da maturidade dos pulmões fetais. As concentrações de L e de E no LA são aproximadamente iguais até 32 a 33 semanas de gestação, quando a concentração de L começa então a aumentar de modo significativo, enquanto a concentração de E permanece aproximadamente igual. A determinação da E serve como comparação constante para o controle das elevações relativas de L, visto que o volume de líquido amniótico não pode ser clinicamente medi-do de modo acurado. Essa técnica envolve CCD após extração com solvente orgânico. Trata-se de um teste de execução e interpretação difíceis. A presença de sangue ou de mecônio pode interferir na interpretação do teste. Empiricamente, o risco de síndrome de angústia respiratória (SAR) é extremamente baixo quando a razão L:E é > 2,0
- Valores de referência: ver Tabela 16.58.

Tabela 16.58 Valores da razão L:E e maturidade pulmonar.

Razão L:E	(Valores em alguns laboratórios)	Maturidade pulmonar
< 1 <	2,0	Pulmões muito imaturos (até 30 semanas de gestação); espera-se a ocorrência de SAR grave; a maturidade pulmonar pode exigir muitas semanas; não se deve obter outra amostra antes de 2 semanas
1,0 a 1,49		Pulmões imaturos; espera-se a ocorrência de SAR moderada a grave; pode ocorrer maturidade pulmonar em 2 semanas; obtenção de nova amostra em 1 semana
1,5 a 1,9	2,0 a 3,0	Pulmões no limiar da maturidade (dentro de 14 dias); pode ocorrer SAR leve a moderada. O teste deve ser repetido em 1 semana
≥ 2	> 3,0	Pulmões maduros (35 semanas de gestação); baixa incidência de SAR, mesmo na ausência de fosfatidilglicerol. S/E = 80 a 85%
Lecitina abundante com traços ou ausência de esfingomielina		Pós-pulmões maduros

❑ Uso

- Teste bioquímico tradicional para medir a maturidade dos pulmões fetais.

❑ Interpretação

- Aumentada nos pulmões fetais maduros (ver Limitações e Tabela 16.59 para razão ele-vada)
- Diminuída nos pulmões fetais imaturos

❑ Limitações

- Teste de difícil execução oferecido por poucos laboratórios
- Não oferece nenhuma vantagem em relação à polarização por fluorescência
- Sensibilidade de > 95%, especificidade de 70%
- A contaminação com sangue e mecônio pode afetar o resultado
- Exceções definidas para previsão de maturidade pulmonar com razão L:E > 2,0

- Lactente de mãe diabética (uma razão L:E de > 2,0 tem sido frequentemente observada em casos em que houve desenvolvimento de SAR)
- Eritroblastose fetal

- Possíveis exceções
  - Retardo do crescimento intrauterino
  - Toxemia da gravidez
  - Hidropisia fetal
  - Doença placentária
  - Descolamento prematuro da placenta
  - Teste da espuma (agitar).

LEPTINA

❑ Definição

- O nível sérico de leptina está associado ao apetite e gasto energético em indivíduos sadios. A leptina é produzida principalmente pelas células adiposas, bem como pela placenta e, provavelmente, no estômago. As concentrações séricas de leptina exibem uma alta correlação com o conteúdo corporal de gordura. Esses processos são estimulados pela insulina, pelos glicocorticoides e pelo fator de necrose tumoral alfa, outro produto dos adipócitos. Essas observações sugerem que a leptina fornece um sinal ao cérebro sobre a quantidade de gordura armazenada
- Valores de referência:
  - Homens: 0,5 a 12,7 ng/mℓ
  - Mulheres: 3,9 a 30,0 ng/mℓ

❑ Uso

- Biomarcador para o metabolismo da gordura corporal.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Obesidade
- Gestantes

Valores diminuídos

- Jejum
- Dieta muito pobre em calorias

❑ Limitações

- As concentrações séricas de leptina aumentam com a obesidade progressiva. As concentrações são mais altas nas mulheres do que nos homens, para qualquer medida de obesidade, e diminuem com a idade em ambos os sexos
- As gestantes têm concentrações séricas mais altas de leptina do que as mulheres não grávidas
- As concentrações séricas de leptina aumentam durante a infância, sendo as maiores concentrações observadas em crianças que ganham mais peso; concentrações séricas mais altas de leptina estão associadas a um início mais precoce da puberdade
- As concentrações são semelhantes em indivíduos normais e pacientes do mesmo peso com DM tipo 2
- Existe um ritmo diurno na concentração sérica de leptina, sendo os valores 20 a 40% mais altos no meio da noite, em comparação com o dia. O pico desloca-se paralelamente com mudanças nos horários das refeições

- A produção de leptina é fortemente influenciada pelo estado nutricional. A superalimentação aumenta as concentrações séricas de leptina em quase 40% dentro de 12 h, muito antes da ocorrência de qualquer alteração nas reservas corporais de gordura. Por outro lado, em indivíduos tanto de peso normal quanto obesos, o jejum diminui as concentrações séricas de leptina em 60 a 70% dentro de 48 h.

LEUCINA AMINOPEPTIDASE

❑ Definição

- A leucina aminopeptidase (LAP) é uma enzima proteolítica amplamente distribuída nas bactérias, plantas e animais, com alta atividade no duodeno, rim e fígado
- Valores de referência: 1,0 a 3,3 U/mℓ.

❑ Uso

- Como marcador de carcinoma hepático e pancreático
- Como marcador de lesão tubular (renal) precoce no diabetes melito e como indicador de atividade do LES
- Acompanha paralelamente os níveis séricos de ALP, exceto que:
  - A LAP está habitualmente normal quando houver doença óssea ou síndrome de má absorção
  - A LAP é um indicador mais sensível de coledocolitíase e de metástases hepáticas em pacientes anictéricos
- Quando os níveis séricos de LAP estão elevados, a LAP na urina quase sempre está aumentada; entretanto, quando a excreção urinária de LAP está aumentada, os níveis séricos de LAP já podem ter se normalizado.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Lesões obstrutivas, expansivas ou infiltrativas do fígado
- LES, em correlação com a atividade da doença
- Várias neoplasias (até mesmo sem metástases hepáticas) (p. ex., tumores de mama, do endométrio e de células germinativas)
- Pré-eclâmpsia, entre 33 e 39 semanas de gestação.

❑ Limitações

- O teste da LAP sérica geralmente não é tão sensível nem conveniente quanto a determi-nação de outras enzimas hepáticas para a detecção de alguns problemas hepáticos. A ALT, AST, ALP, LDH e a GGT são mais comumente determinadas para o mesmo propósito. Diferentemente de outras enzimas hepáticas, a LAP pode ser medida na urina
- A atividade elevada da LAP no soro indica habitualmente doenças hepáticas e dos duc-tos biliares, e essa elevação é menos afetada por lesão do parênquima hepático do que pela participação ativa do trato biliar no processo.

LEUCÓCITOS, CONTAGEM TOTAL E DIFERENCIAL

❑ Definição

- As contagens de leucócitos referem-se ao relato numérico do total de leucócitos, bem como à descrição e classificação dos tipos de leucócitos: neutrófilos (incluindo bastões), linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos (Tabela 16.59)

Tabela 16.59 Valores normais das contagens de leucócitos.*

Leucócitos	% por 100 leucócitos	Contagem absoluta × 10^3/µl
Neutrófilos	43 a 72	1,6 a 7,5
Linfócitos	18 a 43	0,9 a 3,4
Linfócitos reativos	0 a 6 (apenas na contagem diferencial manual)	
Monócitos	4 a 12	0,0 a 1,2
Eosinófilos	0 a 8	0,0 a 0,6
Basófilos	0 a 2	0,0 a 0,3

*Observe que os valores normais apresentados na tabela não refletem diferenças relacionadas com a idade ou a raça.

- Valores de referência (adultos): 4,3 a 10,3 × 103/ µl. São relatados valores diferentes para lactentes e crianças, separados por grupos etários. Os contadores automáticos fornecem os resultados em porcentagem ou contagens absolutas de cada população de leucócitos. As contagens absolutas são consideradas mais relevantes na avaliação de anormalidades dos leucócitos).

❑ Uso

- A maioria dos contadores automáticos de leucócitos separam essas células em cinco categorias. Os leucócitos imaturos são sinalizados como anormais, exigindo o exame direto de esfregaços de sangue periférico. As máquinas recentes efetuam uma contagem diferencial em seis partes, sendo o sexto parâmetro a "fração imatura"
- As anormalidades são discutidas separadamente para cada população (ver Leucocitose e Leucopenia e Reações leucemoides).

❑ Limitações

- Corantes inadequadamente preparados (principalmente os manuais) podem comprome-ter a capacidade do técnico de efetuar contagens diferenciais acuradas
- Como na maioria dos laboratórios o técnico examina apenas 100 células selecionadas de modo aleatório, existe uma tendenciosidade inerente do relato, e leucócitos anormais raros, porém importantes, podem ser omitidos, especialmente em condições de leucopenia. Com a introdução recente do equipamento automático para a realização das contagens diferenciais, esta tendenciosidade é minimizada.

LEUCÓCITOS, INCLUSÕES E ANORMALIDADES MORFOLÓGICAS DOS

❑ Definição

- A morfologia dos leucócitos pode exibir inclusões incomuns (Tabela 16.60) ou outras anormalidades nos grânulos ou na morfologia (Tabela 16.61). Algumas estão associadas a síndromes congênitas, enquanto outras são adquiridas. Essas anormalidades morfológicas podem ou não estar associadas a anormalidades funcionais.

Tabela 16.60 Inclusões de leucócitos no sangue periférico.

Inclusões	Morfologia e condições
Corpúsculos de Howell-Jolly	Remanescentes de cromatina citoplasmáticos; observados na série granulocítica em pacientes esplenectomizados
Bastonetes de Auer	Grânulos azurofílicos lineares; observados em células mieloides imaturas ou monocíticas de leucemias agudas
Corpúsculos de Döhle	Pequenas inclusões ovais no citoplasma periférico de neutrófilos, remanescentes de

	ribossomos ou retículo endoplasmático; observadas em infecções, queimaduras, anemia aplásica e após a administração de agentes tóxicos
Granulação tóxica	Grânulos primários em bastões e neutrófilos; observados em infecções, especialmente com reações leucemoides, condições tóxicas e após terapia com unidades formadoras de colônias de granulócitos
Grânulos da síndrome de Chédiak-Higashi	Grandes granulações grosseiras, de coloração intensa, peroxidase positivas e fundidas no citoplasma dos granulócitos; características da síndrome de Chédiak-Higashi
Anomalia de May-Hegglin	Inclusões basofílicas e pironinofílicas em neutrófilos, eosinófilos, basófilos e monócitos; acompanhadas de trombocitopenia variável com plaquetas gigantes contendo poucos grânulos; anomalia rara, de herança dominante, sem consequências clínicas na maioria dos indivíduos acometidos
Corpúsculos da anomalia de Alder-Reilly	Grânulos azurofílicos densos em todas as linhagens de leucócitos no esfregaço de sangue periférico (inconstantes) e medula óssea (sempre presentes nos leucócitos e macrófagos); observados nas mucopolissacaridoses genéticas
Anomalia de Jordan (vacuolização familiar de leucócitos)	Presença de vacúolos no citoplasma dos granulócitos, monócitos e, em certas ocasiões, linfócitos e plasmócitos; vacúolos com lipídios; distúrbio familiar
Grânulos de Batten (Batten-Spielmeyer-Vogt)	Hipergranulação azurofílica dos leucócitos em pacientes com doença de Batten (tipo autossômico recessivo da idiotia amaurótica juvenil) e familiares
Microrganismos (especialmente sepse pneumocócica), *Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Ehrlichia chaffeensis, Histoplasma capsulatum,* candidíase, CMV	Indica habitualmente sepse maciça; frequentemente observados em pacientes esplenectomizados ou imunodeficientes

Tabela 16.61 Anormalidades morfológicas dos leucócitos.

Anormalidades	Morfologia e condição
Anomalia de Pelger-Huet	Os núcleos de > 80% dos granulócitos exibem hipossegmentação (2 lobos em forma de óculos); hereditária nos heterozigotos para uma mutação autossômica dominante no cromossomo 1q42, sem consequência clínica (os neutrófilos são funcionalmente normais); adquirida (pesudoanomalia de Pelger-Huet) em síndromes mielodisplásicas, neoplasias mieloproliferativas agudas e crônicas, mixedema, transitória em algumas infecções ou com alguns fármacos
Hipersegmentação hereditária dos neutrófilos e hipersegmentação hereditária dos eosinófilos	A maioria dos neutrófilos (ou eosinófilos) tem 4 ou mais lobos; condição autossômica dominante rara e inócua; ≥ 5 lobos em > 10% dos heterozigotos e > 30% dos homozigotos
Hipersegmentação adquirida dos neutrófilos	Normalmente, apenas 10 a 20% dos neutrófilos apresentam 4 lobos, e não mais do que 5% têm 5 lobos; são observados aumentos em pacientes com anemias megaloblásticas e doença renal crônica, com ureia sanguínea de 30 mg/dℓ durante > 3 meses
Bastões e metamielócitos gigantes	Pacientes com anemias megaloblásticas
Neutrofilia gigante hereditária	Um a 2% dos neutrófilos têm ≤ 2 vezes o tamanho normal e contêm 6 a 10 lobos nucleares; anomalia dominante inócua

LIPASE

❑ Definição

- Enzima glicoproteica filtrada pelos glomérulos e totalmente reabsorvida pelos túbulos proximais; o método deve sempre incluir colipase no reagente
- Valores de referência: 0 a 50 U/ℓ.

❑ Uso

- Investigação de distúrbios pancreáticos, habitualmente pancreatite
- Mais específica para a pancreatite do que a amilase sérica; diagnóstico de peritonite, intestino estrangulado ou infartado, cisto pancreático.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Pancreatite aguda
- Úlcera péptica perfurada ou penetrante, especialmente com comprometimento do pân-creas
- Obstrução do ducto pancreático por:
  - Cálculo
  - Espasmo do esfíncter de Oddi induzido por fármacos (p. ex., codeína, morfina, me-peridina, metacolina, colinérgicos), para níveis 2 a 15 vezes o normal
  - Obstrução parcial mais estimulação por fármacos
- Pancreatite crônica
- Colecistite aguda
- Obstrução do intestino delgado
- Infarto intestinal
- Insuficiência renal aguda e crônica (aumento de 2 a 3 vezes em 80% dos pacientes e de 5 vezes em 5% dos pacientes)
- Transplante de órgãos (rim, fígado, coração), especialmente com complicações (p. ex., rejeição de órgão, infecção por CMV, toxicidade da ciclosporina)
- Alcoolismo
- CAD
- Após CPRE
- Alguns casos de sangramento intracraniano (mecanismo desconhecido)
- Formas macro no linfoma, cirrose
- Fármacos
  - Pancreatite aguda induzida (ver seção precedente sobre amilase sérica)
  - Efeito colestático (p. ex., indometacina)
  - Interferência metodológica (p. ex., pancreozima [contém lipase], desoxicolato, glicolato, taurocolato [impedem a inativação da enzima], bilirrubina [métodos turbi dimétricos])
- Doença hepática crônica (p. ex., cirrose) (habitualmente ≤ 2 vezes o normal).

Valores diminuídos

- Interferência metodológica (p. ex., presença de Hb, quinina, metais pesados, íons cálcio).

Valores normais

- Caxumba
- Macroamilasemia
- Valores mais baixos em recém-nascidos.

❑ Limitações

- Certos fármacos, como colinérgicos e opiáceos, podem elevar a lipase sérica

- A doença renal pode elevar a lipase sérica.

LÍQUIDO CEREBROSPINAL (LCS)

❑ Definição

- O LCS é produzido pelo plexo corióideo nos ventrículos laterais e terceiro e quarto ventrículos do cérebro. Nos adultos normais, o volume total de LCS é de 90 a 150 ml. Oitenta por cento do LCS são encontrados no espaço aracnóideo do crânio e da medula espinal, onde pode ser extraída uma pequena quantidade para exame, mais comumente por punção lombar. A pressão do LCS é medida com um manômetro
- Valores normais:
  - Aspecto: límpido, incolor
  - Pressão de abertura normal no adulto: 90 a 180 ml de água no adulto em decúbito lateral, com as pernas e o pescoço em posição neutra
  - Contagem celular e contagem diferencial (Tabela 16.62):
    - Adultos: leucócitos 0 a 5 células/mm^3, hemácias 0/mm^3
    - Recém-nascidos: leucócitos 0 a 30 mm3, hemácias 0/mm^3

Tabela 16.62 Contagem diferencial do LCS (média ± DP).

Tipo de células	Adultos	Recém-nascidos
Linfócitos	62% ± 34	20% ± 18
Células mononucleares e monócitos	36% ± 20	72% ± 22
Neutrófilos	2% ± 5	3% ± 5
Histiócitos	Raros	Raros
Eosinófilos	Raros	Raros

❑ Uso

- O exame do LCS é necessário quando há suspeita de comprometimento por complicações inflamatórias, infecciosas, neoplásicas ou neurológicas. Podem ser removidos até 20 ml de líquido
- O LCS é dividido em três tubos estéreis:
  - Exames de bioquímica e imunologia
  - Exames microbiológicos
  - Contagem celular, contagem diferencial e citologia (quando indicado)

❑ Interpretação

- Contagem aumentada de hemácias: punção hemorrágica ou hemorragia subaracnóidea
- Contagem aumentada de neutrófilos: infecção bacteriana ou viral precoce do SNC, TB precoce do SNC, neurossífilis, infecção fúngica, contaminação com sangue periférico através de punção traumática, hemorragia do SNC
- Contagem aumentada de linfócitos: infecção viral do SNC, TB do SNC, leucemia lin-focítica aguda ou linfoma do SNC, infecção criptocócica do SNC, infecção fúngica do SNC, neurossífilis, doença parasitária infectando o SNC, síndrome de Guillain-Barré Aumento dos eosinófilos: infecção parasitária do SNC, infecção fúngica do SNC, infecção viral do SNC, neurossífilis, reação alérgica
- Aumento dos basófilos: leucemia mielógena crônica
- Linfócitos tumorais: tumores primários ou metastáticos do SNC

- Xantocromia (pigmentação amarelada): marcador de sangramento intracerebral prévio.

MACONHA (CANNABIS SATIVA)

❑ **Definção**

- Planta anual aromática com origem na Ásia Central. A planta contém 61 canabinoides, incluindo o delta-9-tetra-hidrocanabinol (delta-9-THC) e o canabidiol
- Outros nomes: marijuana, haxixe, erva, baseado.

❑ **Uso**

- Uso médico não reconhecido por lei federal (schedule I, Controlled Substances Act)
- Autoadministrada pelas suas propriedades de alterar o humor – estimulante-depressoras em baixas doses; depressor do SNC em altas doses.

❑ **Limitações**

- Os ensaios de rastreamento baseiam-se comumente em imunoensaios
  - ▼ ELISA para sangue, soro, plasma
    - Analito-alvo: delta-9-THC
    - Concentração de corte: variável, de 2 a 5 ng/mℓ
    - Pode exibir reatividade cruzada significativa com 11-hidroxi-THC, carboxi-THC [THC-COOH]
    - Baixa reatividade cruzada com canabidiol, canabinol, delta-8-THC
  - ▼ EIA para urina
    - Analito-alvo: THC-COOH (metabólito)
    - Concentração de corte: 20 ng/mℓ, 50 ng/mℓ
    - Reatividade cruzada de aproximadamente 50% com canabinol, 11-OH-THC
- Os ensaios para confirmação são comumente baseados na cromatografia, independen-temente da amostra
  - ▼ Hidrólise altamente glicuronada recomendada para análise da urina
  - ▼ Os ensaios para confirmação na urina tipicamente determinam apenas THC-COOH; o limite de detecção/quantificação é de 5 a 15 ng/mℓ
  - ▼ CG/EM: modo de monitoramento iônico selecionado para análise quantitativa do soro e do plasma para THC, 11-OH-THC, THC-COOH; limites de quantificação: 1 a 5 ng/mℓ
  - ▼ CL/EMn (EM múltipla)
    - Modo de monitoramento de reação múltipla para análise qualitativa ou quantitativa de THC, 11-OH-THC, THC-COOH
    - Limites de detecção/quantificação: 0,5 a 5 ng/mℓ.

MAGNÉSIO

❑ **Definição**

- O magnésio (Mg) é principalmente um íon intracelular associado à absorção GI e excreção renal. Pelo menos 65 a 70% do Mg estão no estado ionizado e cerca de 35% do Mg sérico estão ligados às proteínas
- Valores de referência: 1,6 a 2,4 mg/dℓ
- Valores críticos: < 1,0 e > 4,9 mg/dℓ.

❑ **Uso**

- Diagnóstico e monitoramento da hipomagnesemia e hipermagnesemia, especialmente na insuficiência renal

ou quando houver distúrbios GI

- Monitoramento de pacientes com pré-eclâmpsia tratadas com sulfato de magnésio, em-bora, na maioria dos casos, o monitoramento dos sinais clínicos (frequência respiratória e reflexos tendíneos profundos) seja adequado, não havendo necessidade dos níveis sanguíneos de magnésio.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Iatrogênicos (trata-se da causa habitual; mais frequentemente com comprometimento da função renal)
  - Diuréticos (p. ex., furosemida > 80 mg/dia, tiazídicos)
  - Antiácidos ou enemas contendo Mg
  - Uso abusivo de laxativos e catárticos
  - Nutrição parenteral
  - Mg para eclâmpsia ou trabalho de parto prematuro
  - Intoxicação por carbonato de lítio
- Insuficiência renal (quando a TFG se aproxima de 30 ml/minuto); na insuficiência renal crônica, a hipermagnesemia está inversamente relacionada com a função renal residual. Raramente, observa-se aumento quando houver função renal normal
- Desidratação com coma diabético antes do tratamento
- Hipotireoidismo
- Doença de Addison e após suprarrenalectomia
- DM controlado em pacientes idosos
- Ingestão acidental de grande quantidade de água do mar.

Valores diminuídos

- Quase sempre quando houver distúrbio GI ou renal; a deficiência crônica de Mg provoca hipocalcemia secundária à diminuição da produção e eficiência do PTH
  - Doença GI
    - Má absorção (p. ex., espru, ressecção do intestino delgado, fístulas biliares e intestinais, irradiação do abdome, doença celíaca e outras causas de esteatorreia; má absorção de Mg familiar)
    - Perda anormal de líquidos GI (colite ulcerativa crônica, doença de Crohn, adenoma viloso, carcinoma de cólon, uso abusivo de laxativos, aspiração prolongada do conteúdo do sistema digestório, vômitos)
  - Doença renal: um nível de > 2 mEq/dia na urina durante a hipomagnesemia indica perda renal excessiva
    - GN crônica
    - Pielonefrite crônica
    - Acidose tubular renal
    - Fase diurética da necrose tubular aguda
    - Diurese pós-obstrutiva
    - Lesão por fármacos
- Diuréticos (p. ex., mercuriais, cloreto de amônio, tiazídicos, furosemida)
- Antibióticos (p. ex., aminoglicosídios, gentamicina, tobramicina, carbenicilina, ticarci-lina, anfotericina B)
- Digitálicos (em 20% dos pacientes em uso de digitálicos)
- Agentes antineoplásicos (p. ex., cisplatina)
- Ciclosporina: perdas tubulares devido a íons ou nutrientes

- Hipercalcemia
- Diurese causada por glicose, ureia ou manitol
- Depleção de fosfato
- Expansão do volume de líquido extracelular
- Perda renal primária de Mg
- Nutricional
    - Administração de líquido parenteral prolongada sem Mg (habitualmente > 3 se manas)
    - Alcoolismo e cirrose alcoólica agudos e crônicos
    - Inanição com acidose metabólica
    - Kwashiorkor, desnutrição proteico-calórica
- Endócrinos
    - Hipertireoidismo
    - Aldosteronismo (primário e secundário)
    - Hiperparatireoidismo e outras causas de hipercalcemia
    - Hipoparatireoidismo
    - DM (em ≤ 39% dos pacientes; causados por diurese osmótica)
- Metabólicos
    - Lactação excessiva
    - Terceiro trimestre de gravidez
    - Tratamento do coma diabético com insulina
- Outros
    - Toxemia da gravidez ou eclâmpsia
    - Tumores líticos do osso
    - Doença de Paget do osso ativa; causados por captação aumentada pelo osso
    - Pancreatite aguda
    - Transfusão de sangue citratado
    - Queimaduras graves
    - Sudorese
    - Sepse
    - Hipotermia
- Com frequência, a deficiência de Mg coexiste com outras anormalidades eletrolíticas; aparentemente, pode causar hipocalcemia e hipopotassemia inexplicáveis, e os níveis sempre devem ser medidos nesses casos. Cerca de 40% dos pacientes apresentam hipopotassemia concomitante
- Cerca de 90% dos pacientes com níveis séricos de Mg altos ou baixos não são clinicamente identificados; por conseguinte, foi sugerida a inclusão de rotina do Mg nas dosagens dos eletrólitos
- Com frequência, ocorrem sensibilidade e toxicidade aos digitálicos quando houver hi-pomagnesemia
- O Mg ionizado está diminuído em apenas cerca de 70% dos pacientes em estado crítico com níveis totais diminuídos de Mg
- Como pode ocorrer deficiência com níveis séricos de Mg normais ou limítrofes, um teste na urina de 24 h pode estar indicado devido a distúrbios concomitantes frequentes (que coexistem com outras anormalidades eletrolíticas)
- Um nível urinário de 24 h de < 25 mg sugere deficiência de Mg (na ausência de condições ou agentes que promovam a excreção de magnésio). Se for causada por perda renal, o Mg urinário deve ser > 3,65 a 6 mg/dia
- Se o nível for < 2,4 mg/dia, obter uma amostra de urina de 24 h durante a administração por via

intravenosa de 75 mg de $MgCl_2$. São excretados cerca de 60 a 80% da carga por pacientes com reservas normais de Mg; uma excreção de < 50% sugere depleção não renal de Mg.

❑ Limitações

- Os níveis séricos de magnésio podem permanecer normais, mesmo quando há depleção das reservas corporais totais de magnésio de até 20%
- O fitato, os ácidos graxos e um excesso de fosfato comprometem a absorção do Mg
- A hemólise produz resultados elevados, visto que os níveis de magnésio nos eritrócitos são 2 a 3 vezes mais altos do que os do soro.

Leitura sugerida

Lum G. Clinical utility of magnesium measurement. *Lab Med*. 2004; 35:106.

MAGNÉSIO, URINA

❑ Definição

- O magnésio é um eletrólito importante, mas que costuma ser desprezado. Com frequên-cia, a deficiência de magnésio é inadequadamente documentada pelos níveis séricos do eletrólito. Análises do magnésio urinário têm sido recomendadas antes e depois da ad-ministração terapêutica de magnésio para investigar mais detalhadamente o significado de baixos níveis séricos aparentes de magnésio. Níveis anormais de magnésio são mais frequentemente observados em condições ou doenças que causam comprometimento ou excesso de excreção renal de magnésio ou que provocam comprometimento da absorção intestinal. Os níveis de magnésio podem ser verificados como parte da avaliação da gravidade de problemas renais e/ou diabetes melito não controlado, e podem ajudar no diagnóstico dos distúrbios GI. Ocorre perda renal de magnésio em receptores de transplante renal tratados com ciclosporina e prednisona. A conservação renal de magnésio é diminuída pela hipercalciúria, por condições perdedoras de sal e pela SIHAD
- Valores de referência:
  - Urina de 24 h: 72 a 120 mg/dia
  - Urina aleatória:
    - Homens: 18 a 110 mg/g de creatinina
    - Mulheres: 14 a 139 mg/g de creatinina.

❑ Uso

- Investigação da inflamação crônica do pâncreas
- Diminuição dos níveis sanguíneos de magnésio.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Álcool
- Diuréticos
- Síndrome de Bartter
- Corticosteroides
- Terapia com cisplatina
- Aldosterona.

Valores diminuídos

- Aporte insuficiente de magnésio
- Perda extrarrenal.

❑ **Limitações**

- O magnésio forma complexos insolúveis com constituintes normais da urina, que preci-pitam uma vez eliminada a urina. Não há necessidade de acidificação
- A concentração na urina depende da dieta
- A depleção de magnésio pode ser uma condição comum encontrada em 26% dos pacientes hospitalizados
- Sabe-se que o gadolínio em altas concentrações interfere na maioria dos testes de metais.

MARCADOR TUMORAL 15-3 (CA 15-3)

❑ **Definição**

- Essa glicoproteína é um produto antigênico de carboidrato mucinoso do gene MUC1 expresso em vários adenocarcinomas, especialmente de mama. Trata-se de uma mucina epitelial polimórfica 1 de alto peso molecular (300 a 450 kDa)
- Valores de referência: < 38 U/mℓ.

❑ **Uso**

- Marcador de carcinoma de mama. A aprovação pela United States Food and Drug Ad-ministration (USFDA) restringe-se à detecção da recidiva do carcinoma de mama antes dos sinais/sintomas e ao monitoramento da resposta ao tratamento. Uma alteração de ± 25% é considerada significativa
- Não aprovado para rastreamento, embora possam ocorrer valores elevados ≤ 9 meses antes de qualquer evidência clínica de doença.

❑ **Interpretação**

Valores elevados

- Cerca de 80% dos casos de câncer de mama metastático
- Cânceres de pâncreas, pulmão, ovário, colorretal e hepático com menos especificidade.

❑ **Limitações**

- O CA 15-3 não deve ser usado para o diagnóstico de câncer de mama
- A sensibilidade clínica é de 0,60, a especificidade é de 0,87 e o VPP é de 0,91
- É considerado equivalente ao marcador tumoral 27.29, marcador de mucina.

Leitura sugerida

Duffy MJ, Duggan C, Keane R *et al*. High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer. *Clin Chem*. 2004; 50:559–563.

MARCADOR TUMORAL 19-9 (CA 19-9)

❑ **Definição**

- O CA 19-9 é um antígeno de grupo sanguíneo Lewis(a) modificado, que tem sido usado como marcador tumoral. Foi constatada a sua elevação no soro de alguns pacientes com tumores GI
- Valores de referência: < 35 U/mℓ.

❑ **Uso**

- Detecção, diagnóstico e prognóstico do câncer pancreático
- Monitoramento da resposta à terapia (p. ex., a recidiva pós-operatória correlaciona-se com concentrações

elevadas)

- Pode constituir um adjuvante útil do ACE para diagnóstico e detecção de recidiva pre-coce de certos cânceres
- Pode indicar o desenvolvimento de colangiocarcinoma em pacientes com colangite es-clerosante primária.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Carcinoma de pâncreas (80%)
- Pancreatite – as concentrações são habitualmente de < 75 U/mℓ, porém alcançam valores muito mais altos no câncer pancreático
- Câncer hepatobiliar (22 a 51%)
- Câncer gástrico (42%)
- O câncer de cólon (20%) está associado a um prognóstico muito reservado
- As condições não cancerosas passíveis de elevar o CA 19-9 incluem cirrose, colangite, hepatite, pancreatite e doenças GI não malignas
- Pode ser considerado como marcador de desdiferenciação do CMT e agressividade da doença.

Valores diminuídos

❑ Limitações

- Os indivíduos com o antígeno de grupo sanguíneo Le a-b-não sintetizam o CA 19-9 (5 a 10% da população)
- Carece de valor para rastreamento, devido a seu VPP de < 1%. Entretanto, níveis de > 1.000 U/mℓ exibem um VPP de 97%
- Os níveis de CA 19-9 em determinada amostra analisada com ensaios de diferentes fa-bricantes podem variar, devido a diferenças nos métodos empregados e na especificidade dos reagentes, e não podem ser usados de modo intercambiável. Se o método de ensaio empregado for mudado no curso do monitoramento de um paciente, devem-se efetuar testes sequenciais adicionais para confirmar os valores basais.

MARCADOR TUMORAL 27.29 (CA 27.29)

❑ Definição

- Anticorpo monoclonal dirigido contra uma glicoproteína (Muc-1) que está presente na superfície apical das células epiteliais normais. Marcador tumoral semelhante ao 15-3.
- Valores de referência: < 38,6 U/mℓ.

❑ Uso

- Como auxiliar no monitoramento de pacientes previamente tratadas para câncer de mama no estágio II ou III.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Um terço dos cânceres de mama nos estágios iniciais I e II e dois terços nos estágios III e IV mais avançados
- Neoplasias malignas associadas: cânceres de cólon, gástrico, hepático, de pulmão, pan-creático, de ovário e de próstata
- Condições benignas: distúrbios das mamas, hepáticos e renais; cistos ovarianos, tuber-culose, sarcoidose, endometriose, LES, lactação e gravidez.

❑ Limitações

- Carece de valor preditivo no estágio inicial do câncer de mama e, portanto, não desem-penha nenhum papel no rastreamento ou no diagnóstico da neoplasia maligna
- A concentração de CA 27.29 em determinada amostra pode variar, devido a diferenças nos métodos de ensaio e na especificidade dos reagentes. Os valores obtidos com diferentes métodos não devem ser usados de modo intercambiável
- Os níveis de CA 27.29 não devem ser interpretados como evidência absoluta da presença ou da ausência de doença maligna. As determinações do CA 27.29 sempre devem ser usadas em associação a outros exames complementares.

MARCADOR TUMORAL-125 (CA-125), SORO

❑ Limitações

- O CA-125 é uma grande glicoproteína (200 a 1.000 kDa) encontrada na superfície de muitas células de câncer de ovário e em alguns tecidos normais. Trata-se de um produto do gene MUC16
- Valores de referência: 0 a 35 U/mℓ.

❑ Uso

- O CA-125 é recomendado, juntamente com o ultrassom transvaginal, para a detecção precoce de câncer de ovário em mulheres com síndromes hereditárias, visto que a intervenção precoce pode ser benéfica nessas mulheres. É também recomendado para auxiliar a diferenciar massas pélvicas suspeitas benignas das malignas, especialmente em mulheres na pós-menopausa
- Não é sugerido para rastreamento de mulheres assintomáticas
- As determinações podem ser usadas para monitoramento da resposta à quimioterapia.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Doença maligna
  - Tumores da tuba uterina (100%), carcinoma de ovário epitelial não mucinoso (85%), adenocarcinoma cervical (83%), adenocarcinoma endometrial (50%) e carcinomas de células escamosas de vulva ou colo do útero (< 15%)
  - Tumores trofoblásticos (45%)
  - Linfoma não Hodgkin (40%) com comprometimento pleuropericárdico ou peri to neal
- Cânceres de pâncreas, fígado e pulmão Condições que afetam o endométrio
  - Gravidez (27%)
  - Menstruação, endometriose
- Derrame ou inflamação pleural (p. ex., câncer, insuficiência cardíaca congestiva)
- Derrame ou inflamação peritoneal (p. ex., doença inflamatória pélvica) e especialmente na peritonite bacteriana, em que a concentração ascítica é maior que a concentração sérica
- Algumas condições não malignas
  - Cirrose, necrose hepática grave (66%)
  - Outras doenças e distúrbios do trato GI, fígado e pâncreas
  - Insuficiência renal
- Indivíduos saudáveis (1%).

Valores diminuídos

- Mulheres na pós-menopausa

- Mulheres afrodescendentes e asiáticas, nas quais os valores normais são mais baixos.

Limitações

- Anticorpos antimurinos humanos ou heterófilos
- O nível de CA-125 não está aumentado no adenocarcinoma mucinoso
- Diferentes ensaios não produzem valores equivalentes e não devem ser usados de modo intercambiável
- A maioria dos ensaios comercialmente disponíveis estabelece o limite de referência su-perior de 35 UI/mℓ alguns estudos demonstraram que a detecção de doença pode ser significativamente melhorada ao diminuir o valor de corte
- Uma concentração normal de CA-125 não descarta a possibilidade de tumor
- O CA-125 não é útil para diferenciar massas pélvicas benignas de malignas, mesmo quando houver altas concentrações
- Embora o CA-125 possa estar elevado ≤ 12 meses antes de qualquer evidência clínica de doença, não é recomendado para rastreamento de mulheres para carcinoma seroso de ovário, visto que não está aumentado em 20% dos casos por ocasião do diagnóstico e em < 10% dos casos nos estágios I e II (baixa sensibilidade e especificidade; taxa elevada de resultados falso-positivos)
  - Existe pouco benefício na detecção precoce de cânceres em estágio avançado
- Monitoramento pós-operatório para doença persistente ou recorrente; prognóstico mais reservado se o CA-125 estiver elevado dentro de 3 a 6 semanas após a cirurgia
  - Níveis mais baixos em pacientes sem tumor residual ou com < 2 cm de tumor residual
  - Concentrações de > 35 U/mℓ detectam a existência de câncer residual em 95% dos pacientes, porém um teste negativo não descarta a possibilidade de doença residual
- Níveis crescentes de CA-125 durante a quimioterapia estão associados a uma progressão do tumor, e o declínio dos níveis para a normalidade está associado a uma resposta. O CA-125 permanece elevado no carcinoma de ovário seroso estável ou progressivo
- Concentrações crescentes podem preceder uma recidiva clínica em muitos meses e po-dem constituir uma indicação para revisão cirúrgica; entretanto, a ausência de valores elevados não indica a ausência de tumor persistente ou recorrente
- Uma concentração mais elevada exibe uma relação aproximada com sobrevida mais precária; um nível de > 35 U/mℓ é altamente preditivo de recidiva de tumor
  - Com valores de > 65 U/mℓ, 90% das mulheres apresentam câncer que acomete o peritônio
  - São também observados níveis mais elevados no cistadenocarcinoma seroso
- As determinações sequenciais são mais úteis do que um único teste, visto que os níveis de CA-125 na doença benigna não exibem alterações significativas enquanto ocorre uma elevação progressiva na doença maligna
- O CA-125 é positivo em 80% dos casos de tumores epiteliais comuns (50% dos casos de doença no estágio inicial). Deve-se assinalar que 0,6% das mulheres normais com mais de 50 anos de idade apresenta níveis elevados de CA-125
- O prognóstico pode ser melhor nas seguintes circunstâncias:
  - Declínio de 50% nas concentrações dentro de 5 dias após a cirurgia
  - Em geral, ocorre uma razão entre concentração pós-operatória e pré-operatória de 0,1 dentro de 4 semanas
  - Os indivíduos com razão de concentração pós-operatória:pré-operatória de > 0,1 a < 0,5 podem beneficiar-se da quimioterapia, porém a taxa de recidiva é alta
  - Pacientes com razão de concentração pós-operatória:pré-operatória de > 0,8 devem considerar uma terapia alternativa (p. ex., radioterapia, diferentes combinações de quimioterapia).

Leitura sugerida

Fritsche HA, Bast RC. CA 125 in ovarian cancer: advances and controversy. *Clin Chem*. 1998; 44:1379–1380.

MATURIDADE PULMONAR FETAL (MPF), CONTAGEM DE CORPOS LAMELARES (CCL)

❑ Definição

- Trata-se do teste atualmente de uso mais comum nos EUA. Os corpos lamelares consistem em "acondicionamentos" de fosfolipídios em camadas concêntricas, produzidos por pneumócitos do tipo II. Os corpos lamelares representam a forma de armazenamento do surfactante. São encontrados no líquido amniótico em quantidades crescentes à medida que a gestação avança. Assemelham-se, quanto ao tamanho, às plaquetas e podem ser contados na maioria dos analisadores hematológicos
- Valores de referência:
    - Pulmões fetais maduros: ≥ 50.000/μl
    - Valor limítrofe: 15.000 a 50.000/μl
    - Pulmões fetais imaturos: ≤ 15.000/μl

❑ Uso

- Previsão da MPF e avaliação do risco de desenvolvimento de síndrome de angústia respi-ratória neonatal, quando o exame é realizado com 32 a 39 semanas de gestação.

❑ Interpretação

- Valor aumentado nos pulmões fetais maduros
- Valor diminuídos nos pulmões fetais imaturos.

❑ Limitações

- É tão acurado quanto o método TDM/FLEXII FPIA (que não está mais disponível) de razão surfactante:albumina
- As CCL não estão indicadas com > 39 semanas de gestação
- As amostras de líquido amniótico não devem estar contaminadas com sangue ou me-cônio.

MEDULA ÓSSEA, ANÁLISE DA

❑ Definição

- A análise da medula óssea refere-se aos exames de aspirado e/ou biopsia com o objetivo de obter amostras de medula óssea. Em geral, a amostra de medula óssea é obtida da crista ilíaca posterior. O exame está indicado quando são detectadas anormalidades no sangue periférico que exigem uma pesquisa etiológica adicional, classificação e detalhes sobre o prognóstico. O procedimento pode ser realizado à beira do leito ou no consul-tório
- Valores de referência: A razão celularidade:gordura é de 100% ao nascimento e declina em cerca de 10% a cada década; é de 9:1 em crianças pequenas, 2:1 em adultos jovens; 1:1 em adultos de meia-idade; diminui gradualmente para 1:9 no idoso. Tabelas de distribuição diferencial das várias linhagens hematopoéticas podem ser encontradas em livros de hematologia e patologia.

❑ Uso

- Os aspirados de medula óssea são usados em virtude de sua excelente definição de maturação morfológica e anormalidades celulares, citoquímica, exames citogenéticos, análises moleculares, citometria de fluxo, cultura e identificação de microrganismos, estudos de microscopia eletrônica e cultura tecidual. Os

aspirados podem ser empregados para transplante de medula óssea, em que há necessidade de coletar grandes quantidades de medula. (Células-tronco concentradas do sangue periférico são atualmente usadas na maioria dos casos para essa finalidade.)

- As biopsias de medula óssea são úteis para exame do tecido medular intacto e celularida-de global, histoquímica e imuno-histoquímica, bem como para certos testes diagnósticos moleculares. As biopsias são excelentes para avaliação das reservas de ferro, fibrose, granulomas, abscessos, metástases e lesões vasculares
- A medula óssea é examinada para diagnóstico ou acompanhamento de diversas condições que podem afetá-la ou infiltrá-la
  - Diagnóstico de anemia ferropriva, a coloração da medula óssea para ferro constitui o padrão-ouro; também útil em alguns casos de sobrecarga de ferro
  - Neoplasias que se originam na medula óssea ou que a infiltram: leucemias, neoplasias mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicas, neoplasias plasmocitárias, metástases; amiloidose
  - Estadiamento da doença de Hodgkin ou de outros linfomas
  - Tumores e infecções (p. ex., TB) que invadem a medula óssea e resultam em quadro leucoeritroblástico do sangue periférico (anemia mielotísica)
  - Anemia aplásica, agranulocitose, citopenias
  - Anemia inexplicável, esplenomegalia, linfodenopatia
  - Anemias megaloblásticas (raramente necessária)
  - Exposição a fármacos que resultam em lesão da medula óssea
  - Acompanhamento do tratamento de leucemias, linfoma (nos casos que apresentam infiltração da medula óssea), neoplasias mielodisplásicas e mieloproliferativas
  - Monitoramento da recuperação após transplante de células-tronco e terapia de ablação da medula óssea
  - Doenças infecciosas e febre de etiologia desconhecida (culturas, identificação do mi-crorganismo).

❑ Limitações

- O aspirado de medula óssea pode ser diluído com sangue periférico e conter uma quantidade demasiado pequena de elementos celulares
- A biopsia da medula óssea pode não ter uma quantidade suficiente de tecido para um diagnóstico acurado; a condição subjacente pode resultar em infiltrações focais da me-dula óssea (p. ex., mielomas), e a patologia pode ser omitida.

METAIS PESADOS

❑ Definição

- Elementos na tabela periódica que formam cátions, devido à perda de elétrons quando ionizados. Metais com massa atômica relativa alta e densidade de > 5 g/cm^3, incluin-do alumínio, arsênico, chumbo (ver p. 838), mercúrio, cádmio, cobre, selênio, tálio e zinco
- Valores de referência:
  - Alumínio: < 10 ng/mℓ (soro)
  - Arsênico: < 13 ng/mℓ (sangue)
  - Cádmio: < 5 ng/mℓ (sangue)
  - Cobre: < 10 ng/mℓ (soro/plasma)
  - Chumbo: < 10 µg/dℓ (sangue); < 5 µg/dℓ (sangue) para crianças com menos de 6 anos de idade
  - Mercúrio: < 10 ng/mℓ de sangue

- Selênio: 58 a 234 ng/mℓ de sangue
- Tálio: < 10 ng/mℓ de soro
- Zinco: 0,6 a 1,2 μg/mℓ de plasma.

Uso

- Muitos metais pesados são de ocorrência natural no ambiente (solo, ar, água) e no corpo humano
- Dependendo do metal, os metais pesados têm uso disseminado em produtos de consu-mo, como utensílios para cozinha, cosméticos, produtos farmacêuticos, materiais de embalagem, inseticidas, produtos de madeira, baterias, *chips* de computadores, indústria de semicondutores, militares, barômetros, manômetros, fios, tintas, fungicidas, conservantes, indústria de enlatados, vidros, plásticos, cerâmica, siderúrgica e indústrias de refinaria e construção.

Limitações

- Tipicamente, o teste é realizado em sangue total, sem coágulos. (Observar as exceções em valores de referência.)
- A amostra deve ser coletada usando um procedimento que minimize a contaminação ambiental. O recipiente da amostra deve ser isento de oligoelementos (p. ex., tubo de EDTA sódico de cor azul).

METANEFRINAS, URINA

Definição

- A metanefrina e a normetanefrina são produtos metabólicos da epinefrina e da norepi-nefrina, os hormônios da medula da suprarrenal secretados por feocromocitomas. Os testes de frações exibem maior sensibilidade diagnóstica do que os ensaios para catecolaminas totais
- Valores de referência: ver Tabela 16.63.

Tabela 16.63 Valores de referência das metanefrinas urinárias.

Idade	Intervalo de referência (μg/g de creatinina)
Metanefrina	
0 a 3 meses	0 a 700
4 a 6 meses	0 a 650
7 a 11 meses	0 a 650
1 ano	0 a 530
2 a 5 anos	0 a 500
6 a 17 anos	0 a 320
≥ 18 anos	0 a 300
Normetanefrina	
0 a 3 meses	0 a 3.400
4 a 6 meses	0 a 2.200
7 a 11 meses	0 a 1.100
1 ano	0 a 1.300
2 a 5 anos	0 a 610
6 a 17 anos	0 a 450

≥ 18 anos	0 a 400

❑ Uso

- Confirmação dos níveis plasmáticos elevados de catecolaminas
- Diagnóstico de feocromocitoma e paraganglioma
- Diagnóstico e acompanhamento de pacientes com neuroblastoma e tumores relacionados
- Teste de primeira linha para pacientes com menor suspeita de feocromocitoma (pacien-tes com hipertensão resistente, crises hiperadrenérgicas, massa suprarrenal detectada de modo incidental, que não apresenta características compatíveis com feocromocitoma no exame de imagem).

❑ Interpretação

- Ocorrem aumentos quando houver tumores de neurocromatina secretores de catecola-minas, como feocromocitoma, paraganglioma e neuroblastoma.

❑ Limitações

- O indivíduo não deve consumir nenhuma cafeína antes ou no decorrer da coleta. Os inibidores da MAO devem ser suspensos pelo menos 1 semana antes de iniciar a coleta
- A metilglucamina no meio de contraste radiológico pode produzir resultados falso-negativos
- Resultados falso-positivos podem ser causados por estresse e por fármacos, incluindo anfetaminas e compostos semelhantes à anfetamina, supressores do apetite, bromocriptina, buspirona, cafeína, carbidopa-levodopa (Sinemet®), clonidina, dexametasona, diuréticos, metildopa (Aldomet®), gotas nasais, propafenona, antidepressivos tricíclicos e vasodilatadores. Os efeitos de alguns fármacos sobre os resultados dos metabólitos das catecolaminas podem não ser previsíveis.

METOTREXATO

❑ Definição

- Antagonista do ácido fólico
- Valores de referência: O MFT é geralmente realizado para assegurar concentrações plasmáticas/séricas < 1 μmol/ℓ dentro de 48 h após infusão e de < 0,1 μmol/ℓ dentro de 72 h após uma dose.

❑ Uso

- O metotrexato é um agente antineoplásico usado isoladamente ou em associação a ou-tros antineoplásicos para o tratamento da leucemia e de outras doenças
- A psoríase grave, a sarcoidose e a granulomatose têm sido tratadas com metotrexato em doses relativamente baixas
- O metotrexato em altas doses (acima de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal) com resgate de fator *citrovorum* tem sido usado com resultados favoráveis no tratamento do sarcoma osteogênico, leucemia, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão, carcinoma da cabeça e pescoço e câncer de mama
- A eficácia do metotrexato no tratamento de outros tumores, como câncer de próstata, está sendo pesquisada.

❑ Interpretação

- Toxicidade potencial: as faixas terapêuticas e tóxicas relatadas dependem da dose e do momento de coleta da amostra após a administração da dose. Consultar o protocolo para avaliar a toxicidade
  - 24 h: > 10 μmol/ℓ
  - 48 h: > 1,0 μmol/ℓ
  - 72 h: > 0,1 μmol/ℓ

❑ **Limitações**

- Testes baseados em imunoensaios (EMIT, FPIA) para soro/plasma
- O soro deve ser coletado em tubos sem gel separador de soro
- As células devem ser separadas o mais rápido possível após a coleta
- Os tubos de coleta heparinizados, com EDTA e fluoreto para plasma são aceitáveis
- Esse ensaio mede os níveis totais de metotrexato (ligado às proteínas e livre) no soro e no plasma
- Sabe-se que a aminopterina e o APA (um metabólito do metotrexato) exibem reação cruzada significativa com o ensaio EMIT e menos com o FPIA
- Deve-se estabelecer novo valor basal do paciente quando se modifica a metodologia
- As amostras permanecem estáveis por até 24 h quando refrigeradas e protegidas da luz.

MICROALBUMINA, URINA

❑ **Definição**

- A tira reagente para urina é um marcador relativamente insensível de proteinúria, que só torna positivo quando a excreção de proteína ultrapassa 300 a 500 mg/dia. A taxa normal de excreção de albumina é de < 20 mg/dia (15 µg/minuto); a excreção persistente de albumina entre 30 e 300 mg/dia (20 e 200 µg/minuto) é denominada microalbuminúria. Uma excreção de albumina de > 300 mg/dia (200 µg/minuto) é considerada como indicadora de proteinúria franca ou positiva na tira reagente (também denominada macroalbuminúria)
- No DM tipo 1 e 2, a presença de microalbuminúria em amostras repetidas coletadas no estado basal pode indicar nefropatia diabética precoce. Em pacientes com ou sem diabetes, trata-se de um marcador de mortalidade cardiovascular. Para uma definição da microalbuminúria, ver a Tabela 16.64
- A medição da razão albumina:creatinina na urina em uma amostra de urina não programada constitui a estratégia de triagem preferida para microalbuminúria. Esse teste apresenta várias vantagens: não exige coletas pela manhã ou programadas, fornece um resultado quantitativo, que se correlaciona com os valores da urina de 24 h em uma ampla faixa de excreção de proteína, é de execução simples e barato, e valores repetidos podem ser facilmente obtidos para assegurar a persistência da microalbuminúria, quando presente.

Tabela 16.64 Definição de microalbuminúria pela American Diabetes Association.

Categoria	Coleta de 24 h	Coleta programada	Coleta aleatória
Normal	< 30 mg/24 h	< 20 µg/min	< 30 µg/mg de creatinina
Microalbuminúria	30 a 300 mg/24 h	20 a 200 µg/min	30 a 300 µg/mg de creatinina
Albuminúria clínica	> 300 mg/24 h	> 200 µg/min	> 300 µg/mg de creatinina

- Outro nome: razão albumina:creatinina.
- Valores de referência:
  - Razão albumina:creatinina (urina aleatória): < 30,0 µg/mg de creatinina
  - Excreção de microalbumina (urina de 24 h): 0 a 29,9 mg/dia.

❑ **Uso**

- Diagnóstico de disfunção renal
- Recomendada pela American Diabetes Association para triagem de microalbuminúria
- Os medicamentos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina podem retardar o início da doença renal e

cardiovascular, tornando a triagem para microalbumina importante na assistência de pacientes diabéticos.

❑ Interpretação

- A excreção aumentada de albumina (microalbuminúria) é um preditor de desenvolvimento futuro de doença renal clínica em pacientes com hipertensão ou com DM.

❑ Limitações

- Pode-se observar a ocorrência de microalbuminúria transitoriamente durante a gravi-dez, após o exercício e com carga de proteína, hiperglicemia, febre e infecções do trato urinário. Há também uma variação de dia para dia, bem como diurna, na excreção de albumina. Por conseguinte, é importante basear o tratamento nos resultados de vários testes
- O exercício vigoroso pode causar aumento transitório na excreção de albumina. Os pacientes devem evitar praticar qualquer exercício vigoroso nas 24 h que antecedem o teste
- O momento ideal para a medição da razão albumina:creatinina na urina não está claramente definido. Prefere-se a primeira amostra de urina pela manhã
- A acurácia da razão albumina:creatinina na urina é diminuída se a excreção de creati-nina for significativamente diferente do valor esperado; isso é especialmente importante em pacientes com valores limítrofes. A excreção de albumina será subestimada em um homem de corpo musculoso com alta taxa de excreção de creatinina e superestimada em um paciente caquético, cuja massa muscular e excreção de creatinina estão acentuadamente reduzidas.

Leitura sugerida

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(Suppl 1):S79.

MIELOPEROXIDASE (MPO), PLASMA

❑ Definição

- A MPO é uma enzima armazenada nos grânulos dos PMN e macrófagos, com funções anti-infecciosas essenciais. É liberada no plasma em condições inflamatórias, e acreditase que desempenhe potencialmente um papel na CAD ao oxidar as LDL, contribuindo para a instabilidade da placa aterosclerótica. A MPO está elevada na DAC comprovada na angiografia, nas síndromes coronarianas agudas e correlaciona-se com classes funcionais na insuficiência cardíaca sistólica
- Valores de referência: < 539 pm em indivíduos saudáveis.

❑ Uso

- Marcador de inflamação quando presente em níveis elevados no plasma. A MPO pode ser usada para avaliação de pacientes que apresentam dor torácica aguda, juntamente com ECG e biomarcadores cardíacos.

❑ Interpretação

- Um aumento inicial independentemente prevê o risco de infarto do miocárdio e eventos cardíacos adversos e também prevê morte súbita nos próximos 1 a 6 meses, mesmo na ausência de sinais de necrose isquêmica ou aumento de outros marcadores inflamatórios, como PCR. A presença de baixos níveis de MPO melhora o valor preditivo negativo das troponinas normais na angina instável. No momento atual, há evidências divergentes quanto à utilidade diagnóstica aditiva da MPO em relação aos biomarcado-res cardíacos estabelecidos em pacientes com dor torácica aguda, e a sua determinação não é recomendada para triagem rotineira de SCA
- A concentração plasmática elevada de MPO está associada a um perfil de risco cardio-vascular mais avançado; entretanto, a MPO plasmática não prevê a mortalidade independente de outros fatores de risco

cardiovasculares em pacientes com doença da artéria coronária estável.

❑ Limitações

- Foi demonstrado que podem ocorrer elevações da MPO com a administração de produ-tos à base de heparina, confundindo potencialmente a sua acurácia
- Elevada na artrite reumatoide.

Leituras sugeridas

Baldus S, Rudolph V, Roiss R *et al*. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase. *Circulation* 2006; 113:1871–1878.

Peacock WF, Nagurney J *et al*. Myeloperoxidase in the diagnosis of acute coronary syndromes: The importance of spectrum. *Am Heart J*. 2011; 162:893–899.

Stefanescua A, Braun S, Ndrepepa G *et al*. Prognostic value of plasma myeloperoxidase concentration in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008; 155(2):356–360.

MIOGLOBINA

❑ Definição

- A mioglobina é a principal proteína transportadora de oxigênio dos tecidos muscula-res encontrada apenas no músculo esquelético e músculo cardíaco. É uma molécula de pequeno tamanho, que é rapidamente liberada do tecido lesionado; não está ligada às proteínas e é rapidamente excretada na urina. A sua vida plasmática é de 9 min. Liga-se de modo reversível ao oxigênio, desempenhando um importante papel no metabolismo aeróbico celular
- Valores de referência (podem ser amplos): 6 a 90 ng/mℓ
  - Homens: 28 a 72 ng/mℓ
  - Mulheres: 25 a 58 ng/mℓ.

❑ Uso

- A mioglobina, um biomarcador cardíaco, é o marcador mais precoce de necrose do mio cárdio
- Os níveis de mioglobina começam a aumentar dentro de 2 a 3 h após o infarto do mio-cárdio, alcançam níveis máximos em 8 a 12 h e, em geral, declinam para valores normais dentro de um dia
- Um resultado negativo da mioglobina afasta efetivamente a possibilidade de ataque car-díaco, enquanto a obtenção de um resultado positivo precisa ser confirmada com teste da troponina ou outro biomarcador
- A sensibilidade é de > 95% dentro de 6 h após o aparecimento dos sinais/sintomas
- A mioglobina pode preceder a liberação de CK-MB em 2 a 5 h.

❑ Interpretação

- Dentro de 1 a 3 h em > 85% dos pacientes com IAM, a mioglobina alcança um pico em cerca de 8 a 12 h (pode alcançar o pico dentro de 1 h) para cerca de 10 vezes o limite superior de referência, com normalização em cerca de 24 a 36 h ou menos; a reperfusão provoca um pico 4 a 6 h mais cedo
- A mioglobina também está elevada nas seguintes condições:
  - Insuficiência renal (níveis elevados de mioglobina na urina indicam risco aumentado de lesão renal)
  - Choque
  - Cirurgia cardíaca aberta
  - Portadores de distrofia muscular progressiva
  - Traumatismo extenso
  - Miocardite
  - Doenças infecciosas agudas:

- Crises convulsivas
- Exposição a toxinas: cocaína, narcóticos, veneno de serpente marinha
- Hipertensão maligna.

❑ **Limitações**

- Tendo em vista as troponinas de alta sensibilidade e cortes de sensibilidade de 99% atualmente usados no diagnóstico de infarto do miocárdio, a mioglobina foi substituída pela troponina como biomarcador cardíaco preferido. As exceções podem incluir protocolos rápidos para SCA se a troponina *point-of-care* pelo laboratório local não for confiável. Todavia, a mioglobina não deve constituir o único biomarcador usado para diagnóstico
- Podem ocorrer valores elevados em caso de lesão do músculo esquelético, exercício vi-goroso ou consumo maciço de álcool
- O teste da mioglobina exibe baixa especificidade para IAM. A mioglobina pode origi-nar-se do músculo cardíaco ou esquelético, de modo que um aumento da mioglobina sérica não é específico de lesão cardíaca
- Para uma medição acurada, é necessário coletar amostras de sangue a cada 2 a 3 h du-rante as primeiras após a ocorrência de dor torácica (a mioglobina pode ser liberada em múltiplos surtos de curta duração)
- Os valores são habitualmente mais altos em pacientes com uremia e traumatismo mus-cular em comparação com o IAM
- A mioglobina não deve ser usada para o diagnóstico de infarto do miocárdio, porém pode ser útil juntamente com outros biomarcadores para prognóstico após revascularização.

Leitura sugerida

deLemos JA, Morrow DA, Gibson CM *et al*. The prognostic value of serum myoglobin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the TIMI 11B and TACTICS-TIMI 18 studies. *JACC*. 2002; 40:238.

Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin: An essential hemoprotein in striated muscle. *J Exp Biol*. 2004; 207:3441– 3446.

NEUTRÓFILOS, PESQUISA DE DISFUNÇÃO

❑ **Definição**

- Os distúrbios herdados ou adquiridos que afetam os neutrófilos (e outros leucócitos) podem resultar em função anormal e predisposição a infecções bacterianas recorrentes. A disfunção adquirida dos neutrófilos pode resultar de distúrbios das imunoglobulinas, complemento ou linfócitos T; nesses casos, deve-se caracterizar a doença subjacente antes da realização de testes específicos para disfunção dos neutrófilos.

❑ **Uso**

- São usadas provas de função dos neutrófilos para avaliar a disfunção dos neutrófilos em pacientes com infecções bacterianas recorrentes, especialmente pacientes com história familiar sugestiva de síndrome de disfunção dos neutrófilos. As funções utilizadas para a pesquisa de disfunção dos neutrófilos incluem adesão, locomoção, fagocitose e secreção (ver Tabela 16.65). São realizados estudos morfológicos paralelamente com os ensaios funcionais.
- Devido à raridade dessas condições, apenas uma quantidade limitada é mencionada a seguir (ver Tabela 16.65).

Tabela 16.65 Ensaios para suspeita de síndromes congênitas de disfunção dos neutrófilos.

Ensaio	Anormal em
Teste do NBT em lâmina: anormal (resultado negativo)	Doença granulomatosa crônica

Quimiotaxia diminuída (e grânulos gigantes)	Síndrome de Chediak-Higashi
Acentuada redução da Mo-1, quimiotaxia e destruição bacteriana estão acentuadamente reduzidos; podem ser também avaliadas por citometria de fluxo	Deficiência de adesão dos leucócitos
Mieloperoxidase (para neutrófilos) e lisozima (para monócitos)	Deficiência primária de mieloperoxidase (MYD)
Acentuada redução da quimiotaxia e coloração antilactoferrina dos neutrófilos polimorfonucleares	Deficiência de grânulos específicos
Acentuada diminuição da quimiotaxia e destruição bacteriana	Disfunção da actina dos neutrófilos, um distúrbio genético

NICOTICINA/COTININA*

❑ **Definição**

- A nicotina é um alcaloide higroscópico obtido do tabaco. A cotinina é o principal me-tabólito da nicotina
- Valores de referência (soro): Cotinina
  - Não fumantes: < 6 ng/mℓ
  - Fumantes de cigarros: 10 a 50 ng/mℓ.

❑ **Uso**

- Inseticida e fumigante
- Constituinte dos produtos do tabaco
- Constituinte dos produtos para abandono do tabagismo.

❑ **Interpretação**

- As concentrações séricas de cotinina podem ser até 10 vezes maiores do que os níveis correspondentes de nicotina em fumantes
- As concentrações de nicotina e de cotinina na urina de fumantes são tipicamente de > 1.000 ng/mℓ.

❑ **Limitações**

- Os testes de triagem baseiam-se em imunoensaios, tipicamente tendo como alvo a coti-nina, com concentração de corte de 100 a 500 ng/mℓ (para a urina). O teste pode exibir reatividade cruzada com 3-hidroxicotinina.

OPIÁCEOS

Ver Opioides.

OPIOIDES

❑ **Definição**

- Os opioides são alcaloides naturais e semissintéticos preparados a partir do ópio e compostos sintéticos cujas propriedades farmacológicas, mais do que a sua estrutura, simulam a morfina
- Nomes específicos: heroína, codeína, morfina, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, buprenorfina, metadona, meperidina, propoxifeno (retirado do mercado dos EUA), nalbufina, fentanila, levorfanol, butorfanol, pentazocina, tramadol
- Não existe nenhum teste isolado para triagem/confirmação de todos os opioides listados

- Valores de referência: dependem do fármaco e uso.

Uso

- Tratamento da dor, habitualmente moderada a intensa
- Sedação pré-operatória
- Analgesia pós-operatória e emergências cirúrgicas e médicas, incluindo infarto do mio-cárdio, traumatismo, queimaduras, dor ortopédica
- Tratamento da dor crônica associada ao câncer
- Agente antitussígeno e antidiarreico
- Destoxificação e terapia de manutenção de adictos de opiáceos.

Limitações

- Triagem
  - Tipicamente realizada em urina
  - Tecnologia com base em imunoensaios, realizada em analisadores químicos auto-máticos.
    - EIA (KIMS, CEDIA), EMIT, RIA, FPIA.
    - Qualitativo.
    - Alvo: morfina, morfina-glicuronídio
      - Esses ensaios para "opiáceos" *não detectam* os opioides semissintéticos/ sintéticos, que incluem buprenorfina, metadona, meperidina, propoxifeno, nalbufina, fentanila, levorfanol, butorfanol, pentazocina, tapentadol e tramadol
      - Esses ensaios para "opiáceos" exibem reatividade cruzada variável com a oxicodona, oximorfona, hidrocodona e hidromorfona Concentração de corte definida
      - 300 ng/mℓ
      - 2.000 ng/mℓ
  - Dispõe-se de imunoensaios específicos para compostos sintéticos individuais
    - **Oxicodona:** concentração de corte de 300 ng/mℓ dependendo do fabricante, pode exibir reatividade cruzada de aproximadamente 100% com a oximorfona
    - **Metadona:** concentração de corte de 300 ng/mℓ dependendo do fabricante, pode exibir reatividade cruzada de aproximadamente 40% com metadol
    - **Buprenorfina:** concentração de corte de 5 ng/mℓ tipicamente, não exibe reatividade cruzada com a norbuprenorfina
    - **Propoxifeno:** concentração de corte de 300 ng/mℓ dependendo do fabricante, pode exibir reatividade cruzada de aproximadamente 60% com o norpropoxifeno Reatividade cruzada variável com metabólitos dos opioides
  - Vários fornecedores oferecem ensaios de tipo semiquantitativo
  - Imunoensaio disponível especificamente para o metabólito da heroína, 6-acetilmorfina: concentração de corte de 10 ng/mℓ reatividade cruzada de < 1% com morfina, codeína e opioides sintéticos
- Triagem no sangue, soro
  - Tecnologia com base em imunoensaios (FPIA, ELISA, RIA)
  - Específica de opioides, exceto para "opiáceos" gerais, que tem como alvo a morfina, com concentração de corte tipicamente de 10 ng/mℓ
  - Alvo (concentração de corte):
    - Fentanila < 1 ng/mℓ
    - Metadona 10 a 50 ng/mℓ < 5% de reatividade cruzada com metadol
    - Oxicodona 10 a 50 ng/mℓ < 50% de reatividade cruzada com oximorfona
    - D-propoxifeno 10 a 50 ng/mℓ > 400% de reatividade cruzada com norpro poxifeno

- Confirmação/quantificação no soro, urina
  - A confirmação de amostras de urina frequentemente inclui hidrólise para clivar a ligação glicuronídio. Nesse caso, a concentração fornecida é do fármaco total (em comparação com o fármaco livre ou não ligado)
  - Os perfis de confirmação de opioides comuns incluem 6-acetilmorfina, morfina, codeína, oxicodona, oximorfona, hidrocodona e hidromorfona, com limite de quantificação dependente do fármaco, porém com variação de 5 a 25 ng/mℓ
  - A maioria dos opioides sintéticos requer testes específicos individuais para confirmação e quantificação; para opioides sintéticos potentes em baixa dose, como buprenorfina e fentanila, o limite de quantificação é de ≤ 1 ng/mℓ
  - Necessidade de preparação da amostra: extração líquido-líquido ou de fase sólida
  - Metodologia dos testes: cromatografia gasosa, HPLC, CG/EM, CL/EMn (En múltipla).

OSMOLALIDADE, FEZES

❑ Definição

- A determinação da osmolalidade em amostras de fezes é valiosa na avaliação de pacien-tes com diarreia. Nas fezes normais, as substâncias de pequeno peso molecular são, em sua maioria, absorvidas por completo (com exceção dos eletrólitos). Por conseguinte, a maior parte da atividade osmótica das fezes provém dos eletrólitos. Foi definido um hiato osmótico fecal como a diferença entre a osmolalidade medida e a calculada (deter-minada como duas vezes a soma dos íons Na e K nas fezes)
- Valores de referência:
  - 0 a 16 anos: 271 a 296 mOsm/kg
  - A partir de 17 anos: 280 a 303 mOsm/kg.

❑ Uso

- Um nível de sódio fecal > 90 mmol/ℓ e um hiato osmolal < 50 mOsm/kg sugerem diarreia secretora ou diarreia osmótica, devido ao uso de laxativos contendo sódio
- Um nível de sódio fecal < 60 mmol/ℓ e um hiato osmolal > 100 mOsm/kg sugerem diarreia osmótica
- Um nível de sódio fecal > 150 mmol/ℓ e osmolalidade > 400 mOsm/kg sugerem contaminação com urina concentrada
- Uma osmolalidade fecal < 250 mOsm/kg sugere contaminação com urina hipo-osmótica ou água.

Valores elevados

- As causas de diarreia osmótica incluem:
  - Deficiência de sais biliares
  - Insuficiência pancreática
  - Espru celíaco/tropical
  - Doença de Whipple
  - Doença intestinal
  - Medicamentos
  - Intolerância à lactose

Valores diminuídos

- NA

❑ Limitações

- As fezes formadas não constituem uma amostra adequada.

OSMOLALIDADE, SORO E URINA

❑ Definição

- A osmolalidade refere-se à concentração osmótica de um líquido. A osmolalidade do soro, da urina ou de qualquer outro líquido corporal depende da quantidade de íons ativos ou moléculas em uma solução e fornece informações importantes sobre a capacidade de um indivíduo de manter um estado de equilíbrio hídrico normal. A osmolalidade é medida com um osmômetro pelas técnicas de depressão do ponto de congelamento ou elevação da pressão de vapor, ou pode ser calculada a partir de uma fórmula
- A osmolaridade refere-se à concentração osmótica de uma solução expressa como osmo-les de soluto por litro de solução, ou a propriedade da solução que depende da concentração de solutos por unidade de volume total de solvente
- A osmolalidade sérica mede a quantidade de substâncias químicas dissolvidas no san-gue. As substâncias químicas que afetam a osmolalidade do soro incluem o sódio, o cloreto, o bicarbonato, as proteínas e a glicose. A osmolalidade sérica é determinada para avaliar o equilíbrio hidreletrolítico. A osmolalidade sérica é controlada, em parte, pelo HAD ou vasopressina. O HAD é produzido pelo hipotálamo e liberado pela hi-pófise no sangue
- A osmolalidade urinária refere-se à quantidade total de partículas osmoticamente ati-vas na urina, sem considerar o tamanho ou peso dessas partículas. Substâncias como a glicose, as proteínas ou corantes aumentam a densidade da urina. Por conseguinte, a osmolalidade da urina constitui uma medida mais acurada da concentração de urina do que a densidade, e a osmolalidade da urina pode ser comparada com a do soro para obter um quadro acurado de equilíbrio hídrico de um paciente
- Valores de referência: ver Tabela 16.66.

Tabela 16.66 Valores de referência para a osmolalidade.

	Valores de referência (mOsm/kg)	Faixa crítica (mOsm/kg)
Soro ou plasma	279 a 295	< 250, > 295
Urina	500 a 800	Nenhuma

❑ Uso

- Avaliar o equilíbrio entre a água e as substâncias químicas dissolvidas no sangue
- Determinar a presença de desidratação grave ou de hiperidratação
- Ajudar a estabelecer se o hipotálamo está produzindo normalmente HAD
- Ajudar a determinar a causa de crises convulsivas ou coma. Nos casos graves, um dese-quilíbrio entre a água e os eletrólitos no organismo pode provocar crises convulsivas ou coma
- Triagem para a ingestão de determinadas substâncias tóxicas, como isopropanol, meta-nol ou etilenoglicol
- Avaliar a capacidade de concentração dos rins
- Avaliar o equilíbrio hidreletrolítico
- Usada na pesquisa de doença renal, SIHAD e diabetes insípido
- Pode ser usada com o exame de urina quando o paciente recebeu substâncias radiopacas, apresenta glicosúria ou proteinúria
- Avaliação da desidratação e amiloidose. A osmolalidade é conveniente no exame da urina neonatal quando houver proteína ou de glicose.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hiperglicemia
- CAD (a osmolalidade deve ser determinada rotineiramente em pacientes diabéticos com acentuado desequilíbrio)
- Coma hiperglicêmico não cetótico
- Hipernatremia com desidratação
  - Diarreia, vômitos, febre, hiperventilação, aporte inadequado de água
  - Diabetes insípido – central
  - Diabetes insípido nefrogênico – congênito ou adquirido (p. ex., hipercalcemia, hipopotassemia, doença renal crônica, doença falciforme, efeito de alguns fármacos)
  - Diurese osmótica – hiperglicemia, administração de ureia ou manitol
- Hipernatremia com hidratação normal – devido a distúrbios hipotalâmicos
  - Insensibilidade dos osmorreceptores (hipernatremia essencial) – a sobrecarga de água não leva à normalização da osmolalidade sérica; a clorpropamida pode reduzir o sódio sérico para valores normais
  - Defeito na sede (hipodispsia) – a ingestão forçada de água normaliza a osmolalidade sérica
- Hipernatremia com hiperidratação – iatrogênica ou acidental (p. ex., lactentes que rece-bem alimentos com altas concentrações de sódio ou aos quais se administra $NaHCO_3$ para angústia respiratória ou parada cardiopulmonar)
- Ingestão de álcool, que constitui a causa mais comum de estado hiperosmolar e de coma coexistente e estado hiperosmolar.

Valores diminuídos

- Hiponatremia com hipovolemia (sódio urinário habitualmente de > 20 mmol/ℓ)
  - Insuficiência suprarrenal (p. ex., HSRC com perda de sal, hiperplasia suprarrenal congênita, hemorragia nas glândulas suprarrenais, reposição inadequada de corticosteroides, redução gradual inapropriada de esteroides)
  - Perdas renais (p. ex., diurese osmótica; ATR proximal; nefropatias com perda de sal, habitualmente doenças tubulointersticiais, como obstrução do trato GU; pielonefrite; doença cística medular; rins policísticos)
  - Perda pelo trato GI (p. ex., vômitos, diarreia)
  - Outras perdas (p. ex., queimaduras, peritonite, pancreatite).
- Hiponatremia com volume normal ou hipervolemia (síndromes dilucionais)
  - ICC, cirrose, síndrome nefrótica
  - SIHAD.

❑ Limitações

- As variações na osmolalidade da urina desempenham um papel central na regulação da osmolalidade plasmática e concentração de Na^+. Essa resposta é mediada por osmorreceptores no hipotálamo, que influenciam tanto a sede quanto a secreção de HAD.
- A relação entre a osmolalidade do soro e da urina e a importância clínica dos valores laboratoriais são apresentadas na Tabela 16.67.

$$(1{,}86 \times \text{Na sérico}) + (\text{glicose sérica} \div 18) + (\text{ureia} \div 28) + 9 \text{ (em mg/d}\ell)$$

ou

em unidades SI: = (1,86 × Na sérico) + glicose sérica (mmol/ℓ) = ureia (mmol/ℓ) + 9

- Expressa de modo mais simples: Na+ + K^+ + (ureia ÷ 28) + (glicose ÷ 18). Como o K^+ é relativamente pequeno, e a ureia não tem nenhuma influência sobre a distribuição da água, a fórmula pode ser simplificada para $2Na^+$ + (glicose ÷ 18).

Tabela 16.67 Relação entre a osmolalidade do soro e da urina e a importância clínica dos valores laboratoriais.

Osmolalidade do soro	Osmolalidade da urina	Importância clínica
Valores normais	Valores normais:	
282 a 295 mOsm	500 a 800 mOsm	
Normal ou elevada	Elevada	Déficit de volume de líquido
Diminuída	Diminuída	Excesso de volume de líquido
Normal	Diminuída	Aporte aumentado de líquido ou uso de diuréticos
Elevada ou normal	Diminuída (sem aumento no aporte de líquido)	Incapacidade do rim de concentrar a urina ou ausência de HAD (diabetes insípido)
Diminuída	Elevada	SIHAD

OUTROS LÍQUIDOS CORPORAIS: ESPAÇOS PLEURAL, PERICÁRDICO E PERITONEAL

❑ Definição

- Em condições normais, existe uma quantidade muito pequena de líquido (até 50 ml). Isso facilita o movimento das membranas uma contra a outra. O acúmulo anormal de líquido é denominado derrame seroso. Quando houver derrame, o líquido pode ser aspirado da cavidade afetada, seja para diagnóstico seja para alívio da pressão, comumente para ambos. O achado de quantidades substanciais de líquido sempre reflete um processo patológico.

❑ Interpretação

- Líquido pleural
    - Aspecto
    - Turvo: presença de neutrófilos indicando infecção
    - Leitoso: derrame quiloso
    - Sanguinolento: punção traumática, neoplasia maligna, pneumonia, traumatismo, estado de pós-infarto do miocárdio ou infarto pulmonar
- Contagem celular e contagem diferencial
    - Contagem de leucócitos > 1 × 109/ℓ com linfócitos > 50%: TB, câncer, linfoma,
- LLC
    - Contagem de leucócitos > 1 × 1010/ℓ com cerca de 80% de neutrófilos: derrames associados a pneumonia bacteriana
    - Leucócitos com eosinofilia: pós-pneumotórax, traumatismo, reações de hiper sensibilidade, ICC, infecções fúngicas e parasitárias, LES, linfoma de Hodgkin
- Líquido pericárdico
    - Aspecto
        - Sanguinolento: pericardite, estado pós-infarto do miocárdio, TB, AR, LES, carcinoma, aspiração de sangue da cavidade cardíaca
    - Contagens celulares e contagem diferencial
        - Contagem de leucócitos de 1×10^9/ℓ com aumento dos linfócitos: tuberculose pe ri cárdica
        - Contagem de leucócitos 1×10^9/ℓ com aumento dos neutrófilos: pericardite bacteriana ou viral

- Líquido peritoneal
  - Aspecto
  - Turvo: apendicite, pancreatite, vólvulo intestinal, ruptura do intestino, sepse
  - Tinto de bile: perfuração de úlcera duodenal, perfuração intestinal, doença ou perfuração da vesícula biliar, pancreatite aguda
  - Leitoso: derrame quiloso
  - Sanguinolento: punção traumática, lesão intra-abdominal
- Contagens celulares e contagem diferencial no líquido de lavado
  - Contagem de hemácias > 1 × 1011/ℓ: lesão intra-abdominal
  - Contagem de leucócitos 0,5 × 109/ℓ: possível peritonite
- Contagens celulares e contagem diferencial no líquido ascítico não diluído
  - Contagem de leucócitos de 0,3 × 109/ℓ: peritonite bacteriana quando houver > 50% de neutrófilos, cirrose hepática com < 25% de neutrófilos
  - Contagem elevada de linfócitos: peritonite tuberculosa
  - Contagem elevada de eosinófilos: ICC, síndrome hipereosinofílica, gastrenterite eosinofílica, diálise peritoneal crônica, linfoma abdominal, ruptura de cisto hidático, vasculite.

❑ Limitações

- Todas as contagens celulares devem ser efetuadas imediatamente para evitar a deterioração das células; as células distorcidas ou degeneradas não devem ser contadas
- As amostras com grandes coágulos não podem ser processadas.

PARACETAMOL (*N*-ACETIL-*p*-AMINOFENOL; APAP)

❑ Definição

- Analgésico não opioide, antipirético.

❑ Uso

- Alívio da dor, como cefaleias e dor de dente
- Antitérmico

❑ Interpretação

- Triagem na urina: indicação de exposição
- Triagem no soro: usada para avaliar uma toxicidade potencial
- Valores de referência: 5 a 20 μg/mℓ de soro
- Potencialmente tóxico: > 150 μg/mℓ, com dosagem dentro de 4 h após a dose.

❑ Limitações

- Triagem
  - Soro/urina: colorimétrica ou imunoensaio em analisadores químicos automáticos
    - Concentrações elevadas de bilirrubina [> 50 μg/mℓ] podem causar resultados falso positivos com o uso de imunoensaio
    - Pode-se usar plasma em lugar de soro. Anticoagulantes, como EDTA e heparina, geralmente não interferem no ensaio
    - Não se deve usar sangue total
- Confirmação:
  - Soro/urina – HPLC ou CG/EM

- O APAP é altamente conjugado por glicuronidação ou sulfatação
- Um ensaio que inclui uma etapa de hidrólise fornece os níveis totais de APAP, que não são úteis para avaliação de toxicidade.

PARATORMÔNIO (PTH)

Definição

- Hormônio peptídico secretado pelas células principais das glândulas paratireoides, que controla os níveis de cálcio ionizado no sangue e nos líquidos corporais por meio de aumento da 1,25-di-hidroxivitamina D_3 (pelos rins), mobilização do cálcio do osso (devido à atividade aumentada dos osteoclastos), aumento da reabsorção tubular renal de cálcio, redução da depuração renal de cálcio, e aumento da absorção intestinal de cálcio. A meia-vida do PTH é de < 5 min. O cálcio ionizado no sangue inibe a secreção de PTH. A atividade biológica do hormônio reside nos primeiros 34 aminoácidos terminais. O hormônio intacto tem 84 aminoácidos, porém pode ser rapidamente clivado por proteólise em fragmentos menores e menos ativos. O ensaio para o PTH intacto suplantou, em grande parte, os testes dos vários fragmentos de PTH. É importante que não haja reação cruzada do ensaio do PTH com o PTH (7-84) que carece dos 6 N-terminais, o qual demonstrou ser um antagonista fraco da atividade do PTH, podendo reduzir os níveis séricos e plasmáticos de cálcio
- Valores de referência: 12 a 65 pg/mℓ.

Uso

- Diagnóstico diferencial do hiperparatireoidismo e hipoparatireoidismo
- Muito sensível na detecção da supressão de PTH pela 1,25-di-hidroxivitamina D; por conseguinte, é utilizado para monitorar o tratamento da insuficiência renal crônica
- O ensaio para PTH intraoperatório, para determinar a remoção de tecido anormalmente secretor, pode substituir o corte congelado de rotina; pode substituir também a exploração tradicional das quatro glândulas e diferenciar a doença de uma única glândula e da doença multiglandular
- Ensaio pré-operatório e 10 a 20 min pós-ressecção; ocorre redução de 50 a 75%, indi-cando a ressecção bem-sucedida do adenoma das paratireoides.

Interpretação

Valores elevados

- Hiperparatireoidismo primário e secundário
- Pseudo-hipoparatireoidismo
- Dependência de vitamina D hereditária tipos 1 e 2, deficiência de vitamina D
- Síndrome de Z-E
- Carcinoma medular da tireoide familiar
- NEM tipos I, IIa e IIb.

Valores diminuídos

- Hipoparatireoidismo autoimune
- Sarcoidose
- Hipercalcemia não paratireoide na ausência de insuficiência renal
- Hipertireoidismo
- Hipomagnesemia
- Hipocalcemia neonatal transitória
- Síndrome de DiGeorge.

❑ Limitações

- No momento atual, existem variações significativas entre métodos nos resultados do PTH para ensaios de diferentes fabricantes. Isso se deve principalmente à reatividade cruzada com vários fragmentos de PTH do ensaio
- O achado de um nível de cálcio persistentemente normal alto, acompanhado de PTH normal alto (de modo alternativo, de um nível normal baixo de cálcio acompanhado de PTH normal baixo) justifica uma maior investigação; para o PTH, embora o próprio hormônio esteja dentro dos limites normais, pode ainda estar inapropriadamente elevado (ou inapropriadamente baixo) em relação ao nível de cálcio circulante
- Devido a uma elevação noturna pronunciada dos níveis de PTH intacto observada em uma pequena população masculina experimental, foi sugerida a obtenção de uma amostra depois de 10 h da manhã para discriminação ideal entre indivíduos normais e aqueles com hiperparatireoidismo primário leve
- O propofol (Diprivan®), um sedativo-hipnótico, pode produzir níveis falsamente baixos de PTH
- Devem-se evitar altas concentrações de hemólise, lipemia e bilirrubina
- O PTH intraoperatório rápido que declina de ≥ 50% em relação ao valor basal mais alto dentro de 10 min após a ressecção indica excisão total bem-sucedida.

PEPTÍDIO RELACIONADO COM O PARATORMÔNIO (PTHrP)

❑ Definição

- O PTHrP é uma proteína secretada por algumas células cancerosas, resultando em hi-percalcemia humoral de neoplasias malignas (HHNM). Compartilha os mesmos 13 aminoácidos N-terminais do PTH; entretanto, a parte restante da estrutura é diferente. O PTHrP é maior do que o PTH e contém 139 a 173 aminoácidos, em comparação com os 84 do PTH. O PTHrP compartilha muitas ações com o PTH, resultando em liberação aumentada de cálcio do osso, excreção renal reduzida de cálcio e diminuição da reabsorção renal de fosfato. Entretanto, o PTHrP não produz a acidose metabólica com hiato aniônico normal, que é comumente observada no hiperparatireoidismo. Ver as Tabelas 16.68 a 16.70 e as Figuras 16.3 e 16.4
- Valores de referência: < 1,3 pmol/ℓ.

❑ Uso

- O PTHrP é clinicamente útil para diferenciar o hiperparatireoidismo primário da HHNM. Trata-se também de um marcador útil no tratamento de pacientes com hipercalcemia associada a tumores
- O padrão habitual de HHNM consiste em elevação do cálcio ionizado e total, baixo ní-vel de PTH na ausência de outras causas de hipercalcemia (p. ex., excesso de vitamina D, sarcoide, TB). Se houver dúvida quanto à presença de neoplasia maligna, ou se existirem várias causas possíveis de hipercalcemia, a determinação do PTHrP pode ser útil

Tabela 16.68 Cálcio sérico e PTH em várias condições.

	Aumento do PTH	Sem Aumento do PTH
Cálcio sérico diminuído*	Hiperparatireoidismo secundário (doença renal crônica).	Hipoparatireoidismo (cirúrgico, autoimunidade, resistência hormonal, deficiência de magnésio).
Cálcio sérico elevado†	Hiperparatireoidismo primário, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hipercalcemia induzida por lítio, hiperparatireoidismo terciário.	HHNM, síndrome leite-álcali, diuréticos tiazídicos, intoxicação por vitamina D ou A, doenças granulomatosas (sarcoidose, TB), mieloma múltiplo, tireotoxicose, imobilização.

Cálcio sérico normal	Gravidez, nefrolitíase, hiperparatireoidismo secundário (doença renal crônica).	Normal

HHNM, hipercalcemia humoral de neoplasias malignas; PTH, paratormônio.

*O PTH pode estar normal ou elevado em pacientes com hipocalcemia, devido à insuficiência renal, pancreatite aguda, deficiência de vitamina D.

†O PTH pode estar normal ou elevado em pacientes com hipercalcemia devido à acromegalia, intoxicação pela vitamina A, NEM tipo IIA, acidose tubular renal, insuficiência renal crônica.

- Ocorre HHNM em pacientes com câncer (tipicamente de células escamosas, linfócitos transicionais, renal, de ovário) dos quais 5 a 20% não apresentam nenhuma metástase óssea, em comparação com pacientes com metástases ósseas disseminadas (mieloma, linfoma, câncer de mama)
- Ocorre HHNM em aproximadamente 20 a 35% das pacientes com câncer de mama, em cerca de 10 a 15% dos casos de câncer de pulmão, em cerca de 70% dos casos de mieloma múltiplo e, raramente, no linfoma e na leucemia
- Raramente pode ocorrer hipercalcemia em associação a tumores benignos (p. ex., feocro-mocitoma, cisto dermoide do ovário) ("hipercalcemia humoral de tumores benignos") Níveis séricos muito elevados de cálcio (p. ex., > 14,5 mg/dℓ) são muito mais sugestivos de HHNM do que o HPT primário; aumento menos pronunciado com tumores renais. Menos de 5% ou até 5% dos pacientes com hipercalcemia apresentam HPT e HHNM simultaneamente.

❑ Interpretação

Valores elevados

- O aumento do PTHrP sérico (> 2,6 pmol/ℓ) pode estabelecer um diagnóstico positivo na maioria dos casos de HHNM. Entretanto, cerca de 20% dos pacientes com câncer que apresentam hipercalcemia exibem apenas alterações osteolíticas locais, sem elevação do PTHrP
- O PTHrP também está elevado (> 2,6 pmol/ℓ) nas seguintes condições:
  - Mais de 80% dos pacientes hipercalcêmicos com tumores sólidos, com ou sem metástases ósseas
  - Alguns pacientes com hipercalcemia e cânceres hematológicos
  - Aproximadamente 10% dos cânceres sem hipercalcemia; o PTHrP torna-se normal quando a hipercalcemia é corrigida com o tratamento do câncer
- Pode estar elevado no feocromocitoma não maligno.

Valores normais

- Indivíduos sadios: valores < 1,0 pmol/ℓ
- Outras causas de hipercalcemia (p. ex., sarcoidose, intoxicação pela vitamina D)

Tabela 16.69 Achados laboratoriais em várias doenças do metabolismo do cálcio e do fósforo.

Doença	Cálcio sérico*	Fósforo sérico	ALP sérica	Cálcio urinário†	Fósforo urinário	PTH sérico	1,25-di-hidroxivitamina D sérica
Hiperparatireoidismo primárioE	D (< 3 mg/dℓ em 50%)	Ligeiramente E em 50% (N na ausência de doença óssea)	E em dois terços dos casos	E	E	E	
Hipercalcemia humoral de neoplasias malignas	E; frequentemente pronunciada	D em 50%	Frequentemente E	E	E	D	D
Hipercalcemia	Ligeiramente E	N ou	D ou N baixo	E ou	Proporcional		

hipocalciúrica familiar		ligeiramente D		inapropriadamente N	ao PTH		
Hipoparatireoidismo	D	E	N	D	D‡	D	D
Pseudo-hipoparatireoidismo	D	E	N; ocasionalmente D	D‡	N ou E	D	
Pseudo-hipoparatireoidismo	N	N	N	N	N	N	
Hiperparatireoidismo secundário (raquitismo renal)	D ou N	E	E ou N	D ou E	D	E	D
Excesso de vitamina D	E	N	D	E	E	D	E
Raquitismo e osteomalacia	D ou N	D ou N	E	D	D		D
Osteoporose	N	N	N	N ou E	N		
Displasia fibrosa poliostótica	N	N	N ou E	N	N		
Doença de Paget	N	N ou E	E	N ou E	E		
Neoplasia metastática para o osso	N ou E	V	N ou E	V	E		
Mieloma múltiplo	N ou E	V	N ou E	N ou E	N ou E		E
Sarcoidose	N ou E	N ou E	N ou E	E	N		
Síndrome de Fanconi ou perda renal de base fixa	D ou N	D	N ou E	E	E		
Histiocitose X (doença de Letterer-Siwe, doença de Hand-Schüller-Christian, granuloma eosinofílico	N	N ou E	N ou E	N			
Hipercalcemia e aporte excessivo de álcali (síndrome de Burnett)	E	E ou N	N	N	N		
Cisto ósseo solitário	N	N	N	N	N		N

D = diminuição; E = elevação; N = normal; V = variável.

*Cálcio sérico. Podem ser necessárias determinações repetidas para a demonstração de anormalidades. O nível sérico das proteínas totais deve ser sempre conhecido. Ver também a resposta à cortisona.

†Cálcio urinário. O paciente deve ter uma dieta pobre em cálcio (p. ex., Bauer-Aub).

‡Ver teste de Ellsworth-Howard.

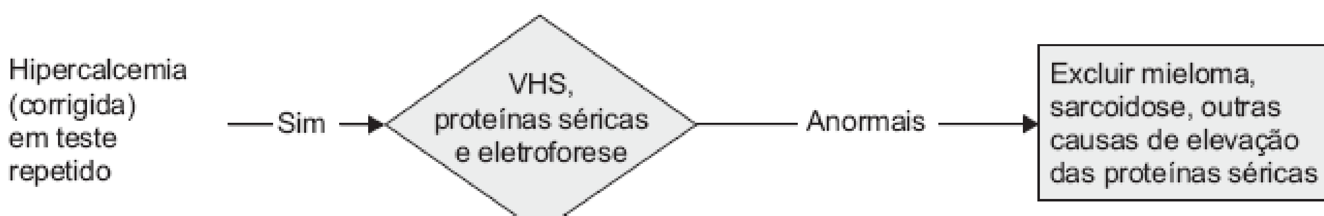
Tabela 16.70 Comparação do hiperparatireoidismo primário (HPT) e hipercalcemia humoral de neoplasias malignas (HHNM).

	HHNM	HPT
Etiologia	Carcinoma de células escamosas ou grandes células dos brônquios, hipernefroma do rim, câncer de ovário, cólon, outras	Hiperplasia primária, adenoma, carcinoma das paratireoides
Cálcio sérico	Muito alto: > 14 mg/dℓ em 75% dos pacientes	Moderadamente alto: > 14 mg/dℓ em 25% dos pacientes
	Suprimido pela cortisona em 25 a 50% dos pacientes	Suprimido pela cortisona em 50% dos casos com osteíte fibrosa e em 23% dos casos sem osteíte fibrosa
PTH sérico	Diminuído	Elevado
PTHRP sérico	Elevado	Não elevado
Cloreto sérico	Baixo: < 99 mEq/ℓ	Alto: > 102 mEq/ℓ
Razão cloreto:fósforo sérico	< 30	> 33
Bicarbonato sérico	Aumentado ou normal	Normal ou baixo
pH	Alcalose	Acidose
ALP sérica	Elevada em 50% dos pacientes, mesmo na ausência de doença óssea	Raramente elevada, a não ser que exista alguma doença óssea
Fósforo sérico	Aumentado, normal ou baixo	Normal ou baixo
Cálcio urinário	Frequentemente > 400 mg/24 h	Habitualmente < 400 mg/24 h
1,25-di-hidroxivitamina D sérica	Diminuída	Elevada
cAMP urinário	Elevado na HHNM, mas não devido apenas a metástases ósseas	Elevado em 90% dos casos
VHS	Habitualmente elevada	Normal
Anemia	Pode estar presente	Ausente
Albumina sérica	Frequentemente diminuída	Habitualmente normal
Cálculos renais	Ausentes	Comuns
Pancreatite	Rara	Ocorre
Alterações radiográficas nos ossos das mãos	Ausentes	Podem estar presentes

- O PTH intacto normal baixo ou suprimido (< 20 pg/mℓ) exclui a possibilidade de hiperparatireoidismo
- O nível sérico de 1,25-di-hidroxivitamina D está habitualmente diminuído ou normal baixo na HHNM, porém está aumentado no HPT.

❑ Limitações

- A produção de PTHrP pela unidade fetoplacentária pode causar elevação transitória durante a gravidez, especialmente no terceiro trimestre
- Ocorre hiperparatireoidismo primário em ≤ 10% dos pacientes com HHNM, bem como naqueles em uso de tiazídicos ou com outras causas de hipercalcemia.



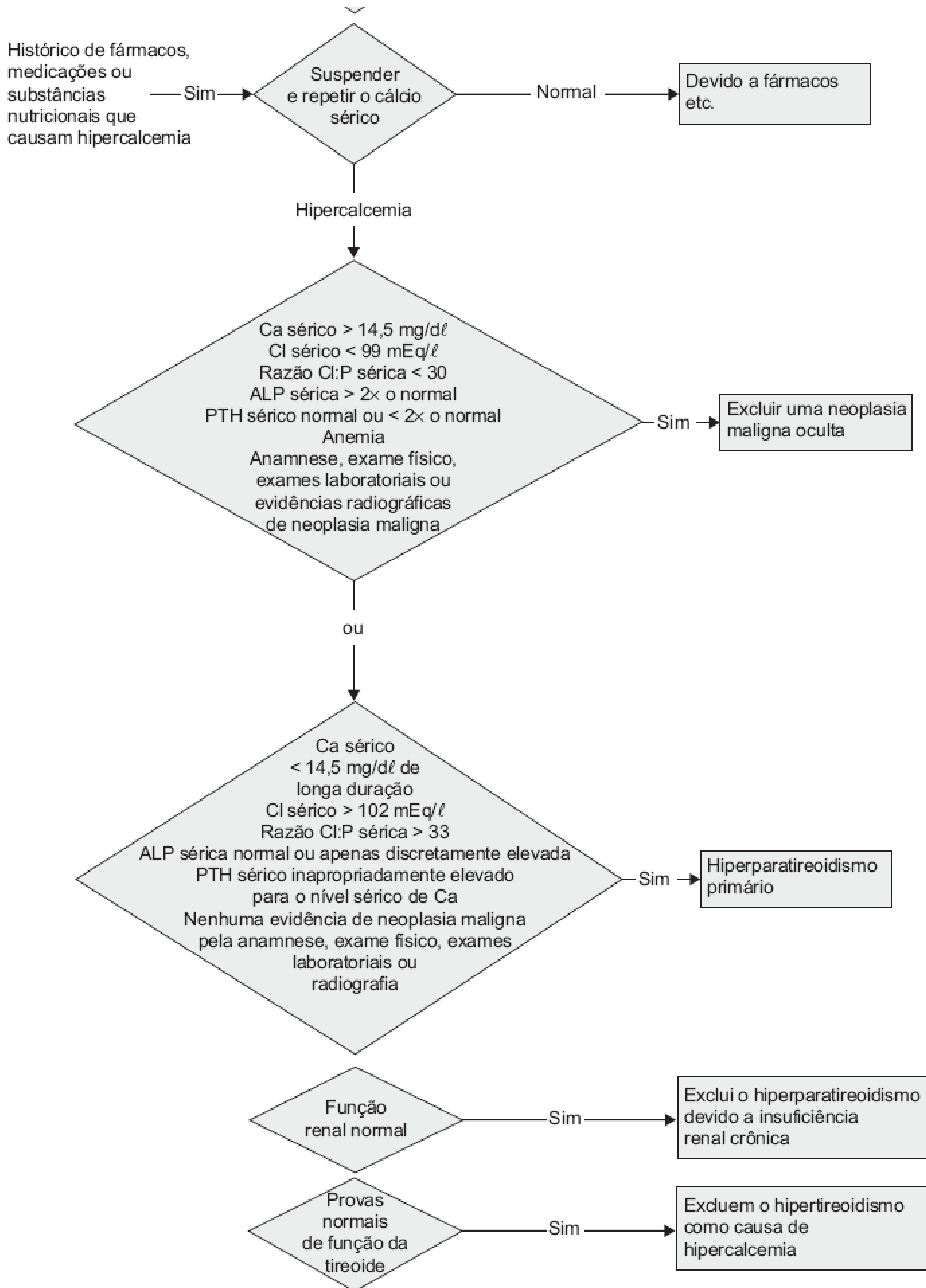


Figura 16.3 Algoritmo para o diagnóstico de hipercalcemia. (VHS, velocidade de hemossedimentação; PTH, paratormônio; ALP, fosfatase alcalina. (Dados de Wong ET, Freier EF. The differential diagnosis of hypercalcemia: an algorithm for more effective use of laboratory tests. *JAMA*. 1982;247:75, e Johnson KR, Howarth AT. Differential laboratory diagnosis of hypercalcemia. *CRC Crit Rev Clin La Sci*. 1984;21:51.)

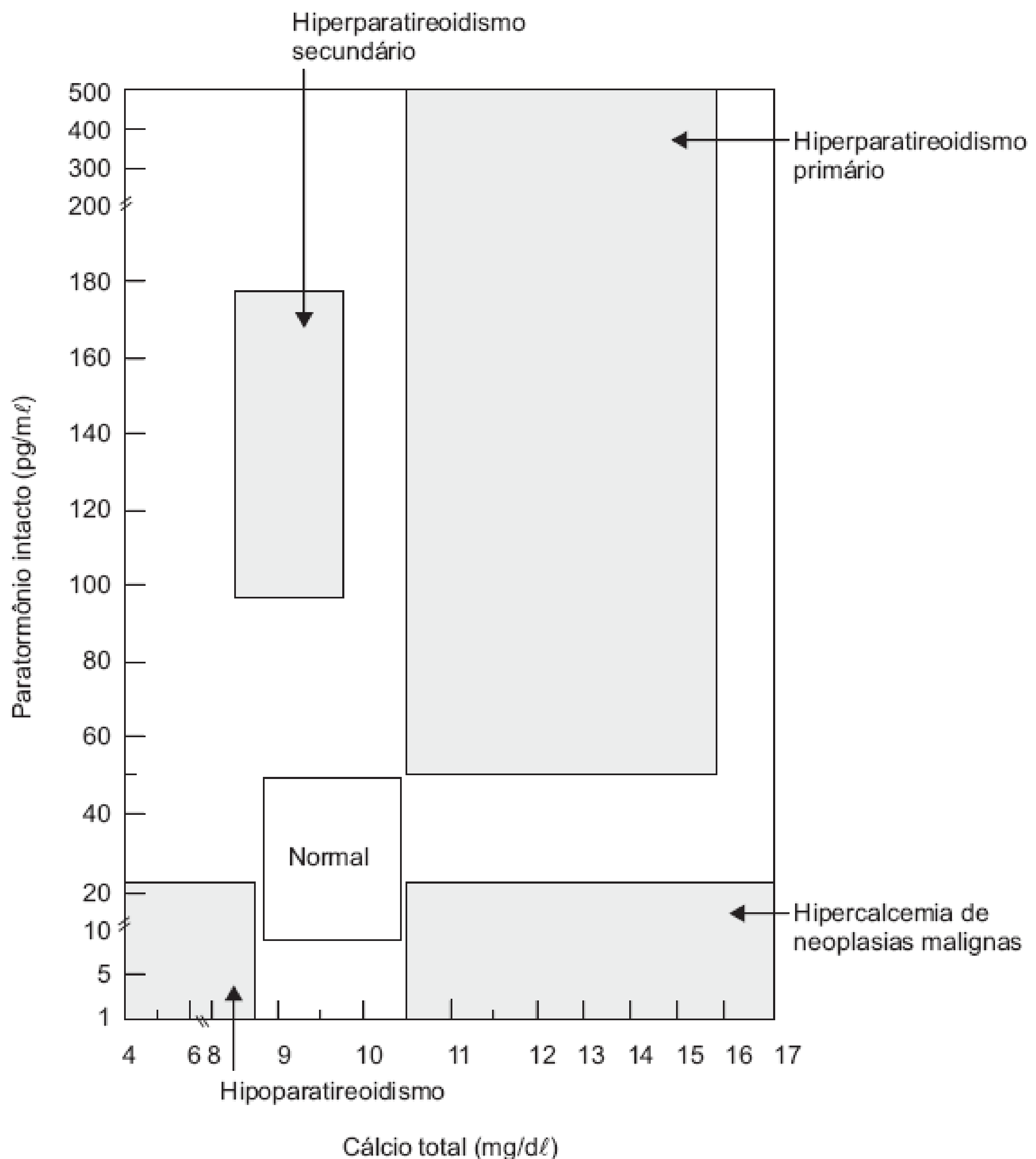


Figura 16.4 Ilustração diagramática da distribuição de pacientes, de acordo com os níveis séricos de cálcio e de PTH. Os valores de alguns pacientes podem estar situados fora dos limites exatos indicados, e pode haver superposição de algumas condições. O ponto de corte exato irá variar ligeiramente de acordo com os ensaios usados, a mistura de pacientes e os valores de referência normais estabelecidos localmente. (De *Mayo Laboratories Test Catalog*. Rochester, MN: Mayo Medical Laboratories; 1995. Com permissão de Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

PEPTÍDIO C

❑ Definição

- O peptídio C humano é uma cadeia de 31 aminoácidos, com massa molecular de aproximadamente 3.020 Da. O peptídio C, que é metabolicamente inerte, origina-se nos linfócitos B do pâncreas como subproduto da clivagem enzimática da proinsulina em insulina. Nesse processo, a insulina e o peptídio C são clivados do pró-hormônio e secretados na circulação porta em concentrações equimolares. Dentro de certos limites, os níveis de peptídio C podem ser usados como valioso índice da secreção de insulina. Por conseguinte, são esperados baixos níveis de peptídio C quando a secreção de insulina está diminuída, como no diabetes melito insulinodependente, ou suprimida, como resposta normal à insulina exógena, enquanto níveis elevados de peptídio C podem resultar de um aumento de atividade das linfócitos B, conforme observado

nos insulinomas

- Valores de referência: 0,9 a 7,1 ng/mℓ.

❑ Uso

- Para estimar os níveis de insulina quando houver anticorpos contra a insulina exógena
- Diagnóstico de hipoglicemia factícia, devido à administração sub-reptícia de insulina, na qual ocorrem níveis séricos elevados de insulina com baixos níveis de peptídio C
- Avaliação de insulinoma
- Monitoramento da função do transplante de pâncreas e células das ilhotas.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Insulinoma
- DM tipo 2.

Valores diminuídos

- Administração de insulina exógena (p. ex., hipoglicemia factícia)
- DM tipo 1.

❑ Limitações

- Os níveis séricos de peptídio C correlacionam-se com os níveis de insulina no sangue, exce-to quando houver tumores de células das ilhotas e, possivelmente, em pacientes obesos.

PEPTÍDIO NATRIURÉTICO CEREBRAL (BNP)

❑ Definição

- Outras designações incluem peptídio natriurético do tipo B, propeptídio natriurético do tipo B N-terminal e proBNP-NT. O BNP é um hormônio secretado por miócitos nos ventrículos (ventrículo esquerdo) em resposta à sobrecarga de pressão/estiramento do miócito, com poderosos efeitos diuréticos, natriuréticos e de relaxamento do músculo liso vascular. O coração normalmente produz baixos níveis de uma proteína precursora, o proBNP, que é clivado para liberar o hormônio ativo, o BNP, e um fragmento inativo, o proBNP-NT
- Valores de referência:
  - ▼ BNP: < 100 pg/mℓ
  - ▼ proBNP-NT: 0 a 74 anos de idade: ≤ 124 pg/mℓ 75 anos ou mais de idade: ≤ 449 pg/mℓ.

❑ Uso

- Triagem e diagnóstico da ICC: os níveis sanguíneos de BNP e de proBNP-NT podem ser úteis para estabelecer o prognóstico na insuficiência cardíaca, visto que ambos os marcadores estão tipicamente mais elevados em pacientes com desfecho mais sombrio
- Leitura de > 480 pg/mℓ = 51% de probabilidade de eventos cardíacos/não cardíacos nos próximos 6 meses
- Leitura de < 230 pg/mℓ = 2,5% de probabilidade de eventos cardíacos/não cardíacos nos próximos 6 meses
- Leitura de > 130 pg/mℓ = 19% de probabilidade de morte súbita
- Leitura de < 130 pg/mℓ = 1% de probabilidade de morte súbita
- Diagnóstico diferencial de dispneia: leituras de < 100 pg/mℓ excluem a ICC como causa de dispneia, enquanto leituras de > 400 pg/mℓ indicam uma probabilidade de 95% de ICC. Leituras entre 100 e 400 pg/mℓ exigem maior pesquisa
- Determinação da gravidade da ICC: valores mais altos correlacionam-se com uma classificação crescente

das classes I a IV da New York Heart Association. O BNP é um instrumento prognóstico para as classes III e IV

- Diagnóstico de disfunção ventricular esquerda: não se recomenda o teste de rotina para rastreamento de populações de pacientes assintomáticos para disfunção ventricular es-querda. O aumento do BNP na insuficiência cardíaca direita é menor do que na disfunção ventricular esquerda
- Com valores de corte apropriados, o BNP e o proBNP-NT apresentam um valor seme-lhante de S/E = 70%/70% e VPN = 80%
- Aumentos mais pronunciados indicam resultados adversos mais graves em pacientes com ICC
- Valores aumentados após infarto agudo do miocárdio indicam um prognóstico mais re servado
- Aumento do BNP com arritmias menos acentuadas
- O BNP e o proBNP-NT podem estar elevados na insuficiência renal, especialmente se houver necessidade de diálise
- Ecocardiograma anormal sem sinais/sintomas: valor médio = 300 pg/mℓ.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Insuficiência cardíaca
- Disfunção ventricular esquerda
- Comprometimento renal
- Doença arterial coronária
- Valvopatia cardíaca
- Arritmias
- Traumatismo cranioencefálico
- Anemia (BNP)
- Sepse e choque (proBNP-NT).

❑ Limitações

- A determinação rotineira do BNP ou do proBNP-NT no sangue não se justifica para estabelecer a terapia específica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica ou aguda
- A nesiritida (BNP recombinante humano) aumenta o BNP. Os estudos realizados indi-cam um efeito mínimo sobre o proBNP-NT
- A idade e o exercício também aumentam o BNP
- A obesidade diminui o BNP
- A observação de uma variação intrapessoal (de cerca de 50 e 60%, respectivamente, para o BNP e o proBNP-NT de uma semana para outra) indica alteração do estado cardíaco.

Leitura sugerida

Apple FS, Wu HB, Jaffe AS *et al*. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biomarkers of heart failure. *Circulation*. 2007; 226:e95–e98.

Steiner J, Guglin M. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. *Int J Cardiol*. 2008; 129(1):5–14.

Tang WH, Francis GS, Morrow DA *et al*. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine: National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation*. 2007; 116(5):e99–e109.

PESQUISA DE ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS FETAIS E DEFEITOS DO TUBO NEURAL

❑ **Definição**

- Teste não invasivo que tem por objetivo limitar os exames complementares invasivos que representam um risco para a gravidez.

❑ **Uso**

- Foram desenvolvidas modalidades de triagem para detecção da síndrome de Down/ trissomia do 21, visto que a trissomia do 21 constitui a anormalidade cromossômica autossômica viável mais comum. Entretanto, a triagem também fornece uma avaliação quanto ao risco específico de trissomia do 18 e defeitos do tubo neural
- Além disso, com a inclusão da ultrassonografia precoce, a observação de translucência nucal aumentada do feto pode indicar outras anormalidades cromossômicas, incluindo síndrome de Turner (45, X), trissomia do 13 e triploidia
- A dosagem da AFP no segundo trimestre é usada para avaliar o risco de defeitos do tubo neural do feto
- A triagem é oferecida a todas as mulheres, independentemente da idade, para forne-cer uma informação mais acurada de risco do que aquela proporcionada apenas pela idade.

❑ **Limitações**

- O risco de trissomia do 13 não é calculado; entretanto, as gestações com trissomia do 13 estão tipicamente associadas a anormalidades ultrassonográficas detectáveis com exame no segundo trimestre; são cromossomicamente normais, e algumas gestações afetadas serão omitidas.

PESQUISA DE CÂNCER VESICAL (UROVYSION®)

❑ **Definição**

- A FISH UroVysion ® para o câncer vesical foi planejada para detectar nas células eliminadas na urina a presença de aneuploidia dos cromossomos 3, 7, 17 e perda do *locus* 9 p21, utilizando hibridização *in situ* por fluorescência. Essas anormalidades cromossômicas estão comumente associadas ao carcinoma urotelial
- Valores de referência:
  - Ausência (resultado negativo) de células identificadas com aberrações cromossômicas numéricas associadas ao carcinoma urotelial
  - Presença (resultado positivo) de células identificadas com aberrações cromossômicas numéricas associadas ao carcinoma urotelial.

❑ **Uso**

- A FISH UroVysion ® deve ser usada em associação a exames complementares padrão para o diagnóstico primário de câncer vesical em pacientes com hematúria e monitoramento subsequente de recidiva do tumor.

❑ **Interpretação**

Resultado negativo	Resultado positivo
Ausência de evidências da presença de anormalidades cromossômicas numéricas comumente associadas ao carcinoma urotelial no interior das células coletadas na amostra de urina.	Presença de uma ou mais anormalidades cromossômicas numéricas comumente associadas ao carcinoma urotelial no interior das células coletadas na amostra de urina.

❑ **Limitações**

- Outras mutações ou defeitos genéticos além da amplificação dos cromossomos 3, 7 ou 17 ou outra deleção, além do *locus* 9 p21, não serão detectadas
- Volume mínimo da amostra ≥ 35 ml
- As amostras permanecem estáveis por 72 h apenas quando fixadas com fixador Sacco-manno ou PreservCyt®.

PESQUISA DE DOENÇA DE VON WILLEBRAND (DvW)

❑ Definição

- A DvW é um distúrbio hemorrágico, que se manifesta por sangramento mucocutâneo.

❑ Uso

- Não se dispõe de nenhum exame laboratorial isolado passível de detectar todas as formas de DvW, razão pela qual se recomenda a seguinte pesquisa com quatro ensaios: atividade do fator de von Willebrand (vWF) pela ristocetina (RCoF) ou imunoensaio, antígeno do fator de von Willebrand (vWF), atividade do fator VIII, que exibe uma diminuição para-lela àquela dos níveis de vWF e agregação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA). Uma vez estabelecido o diagnóstico de DvW com essa pesquisa, recomenda-se a análise dos multímeros do vWF para diferenciar vários subtipos
- A determinação do grupo sanguíneo também é valiosa na interpretação dos valores bai-xos, visto que pacientes de grupo O apresentam valores 20 a 30% mais baixos do que aqueles estabelecidos para uma população normal aleatória
- RCoF. Utiliza-se um teste quantitativo para vWF quando a história de sangramento mucocutâneo sugere DvW. Quando houver ristocetina, o vWF provoca aglutinação das plaquetas, que é medida em um agregômetro pela mudança que ocorre na densidade óptica. Não é afetada por anticoagulantes
- Valores de referência para RCoF: 48 a 172%.

Valores diminuídos

- Vários tipos de DvW
- DvW tipo plaquetário
- Hipotireoidismo
- Inibidores adquiridos do vWF

Valores elevados

- Condições inflamatórias agudas (o vWF é um reagente de fase aguda)
- São observados níveis elevados em alguns pacientes com eventos tromboembólicos. Há algumas evidências de que pacientes com níveis muito elevados de vWF podem ter predisposição ao tromboembolismo.

❑ Limitações do ensaio

- Grande variabilidade nos resultados obtidos (ver a ampla faixa de valores normais, anteriormente)
- A terapia com concentrados de fator VIII que contêm vWF ou o tratamento com DDA-VP elevam os níveis de RCoF
- Substâncias de interferência: Lipemia, sangue coagulado ou hemolisado, sangue coleta-do em anticoagulante incorreto ou tubo de ensaio inadequadamente cheio
- Antígeno vWF: valores normais: 60 a 150. Os níveis de antígeno podem estar mais altos do que a atividade do vWF em determinados subtipos com defeitos qualitativos, resultando em uma razão atividade:antígeno de < 0,7
- Coagulante do fator VIII: valores de referência: 70 a 150%
- A RIPA é um ensaio semiquantitativo para vWF utilizado quando há forte suspeita de DvW. Utiliza

ristocetina como agente de aglutinação plaquetária quando houver vWF. As mudanças na densidade óptica (DO) são registradas em um agregômetro. Uma res-posta anormal à ristocetina resulta de doença de von Willebrand ou de receptores plaquetários responsáveis pela ligação do fator de von Willebrand.

- **Uso da RIPA**
  - Para estimar a atividade do vWF e estabelecer o diagnóstico ou descartar a possibilidade de DvW tipo 2B (ver adiante).

- **Resultados**
  - São utilizadas duas concentrações de ristocetina no ensaio RIPA: uma alta concentração, que resulta em uma mudança de *65% ou mais da DO* quando houver vWF normal. Utiliza-se também uma concentração mais baixa de ristocetina: não haverá aglutinação das plaquetas nos casos de vWF normal (ou baixo), porém ocorrerá aglutinação nos casos de DvW tipo 2B, que representa um ganho de função do fator. Observa-se um padrão semelhante quando são utilizadas plaquetas de pacientes com DvW tipo plaque-tário (pseudo-DvW).

- **Limitações**
  - O ensaio é muito trabalhoso e exige técnicos altamente treinados
  - A quantificação do vWF por esse ensaio não é precisa
  - O sangue coagulado ou uma amostra de sangue obtida com anticoagulante apropriado invalidam os resultados.

PESQUISA DE JAK-2 V617F

- **Definição**
  - A mutação V617F no gene JAK-2 está associada a distúrbios mieloproliferativos (DMP). Essa mutação era encontrada em mais de 80% (até 97%) dos pacientes com policitemia vera, em aproximadamente 50% dos pacientes com mielofibrose idiopática (MFI), em 30 a 50% dos pacientes com trombocitemia essencial (TE) e também em outros DMP raros
  - Valores de referência: um indivíduo é negativo para mutação do gene JAK-2 quando a frequência do tipo silvestre e alelos mutantes são de 100% e 0%, respectivamente.

- **Uso**
  - Suspeita de policitemia vera (PV; OMIM# 263300), mielofibrose idiopática (MFI; OMIM# 254450) ou trombocitemia essencial (TE).

- **Limitações**
  - Os resultados desse teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfu-são sanguínea, transplante de medula óssea ou variações de sequências raras
  - As causas genéticas dos DMP, além da mutação V617F, não são detectadas.

PESQUISA DE PORTADORES DE GENES LIGADOS A DOENÇAS

- **Definição**
  - O Teste de Portador Universal, oferecido por Counsyl, é um teste não invasivo realizado em amostra de saliva para mais de 100 doenças principalmente com herança mendeliana autossômica recessiva, para indivíduos ou casais. Testes InheriGen, GenPath para 164 doenças herdadas autossômicas recessivas e ligadas ao X, incluindo doenças em Judeus Asquenazi. O InheriGen Plus, GenPath inclui essas 164 doenças e também efetua a tria-gem para X frágil, atrofia muscular espinal e estado de portador da fibrose

cística.

- **Uso**
  - Pesquisa de portadores.

- **Limitações**
  - Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfu-são sanguínea, transplante de medula óssea ou variações de sequências raras
  - Os resultados são fornecidos para doenças e mutações testadas no painel. Doenças cau-sadas por expansões repetidas (com X frágil), deleções/duplicações esporádicas (como a distrofia muscular de Duchenne) podem não ser incluídas no painel.

PESQUISA DE SANGUE OCULTO NAS FEZES

- **Definição**
  - O sangramento oculto refere-se à apresentação inicial de um resultado positivo de pes-quisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) e/ou anemia ferropriva, quando não há evidência de perda de sangue visível para o paciente ou o médico. O diagnóstico diferencial para sangramento GI oculto é amplo. Algumas das causas mais comuns incluem câncer de cólon, esofagite, úlceras pépticas, gastrite, doença intestinal inflamatória, ectasias vasculares, gastropatia hipertensiva porta e ectasias vasculares antrais gástricas. Entretanto, é preciso considerar também causas menos comuns, como câncer gastresofágico, *hemosuccus pancreaticus*, hemobilia e infecções. Fontes não GI de perda de sangue, como hemoptise e epistaxe, também podem causar PSOF positiva. A PSOF é classificada em duas categorias principais, com base no analito detectado: baseada em guáiaco (PSOFg) e baseada em imunoensaio (FIT). A PSOFg constitui o exame mais comum para pesquisa de sangue nas fezes usado para triagem de câncer colorretal; detecta a presença de sangue nas fezes por meio da atividade de pseudoperoxidase do heme ou da hemoglobina, enquanto os testes de base imunoquímica reagem com a globina humana
  - Valores de referência: resultado negativo.

- **Uso**
  - Triagem para carcinomas (especialmente de cólon) e pólipos do sistema digestório
  - Identificação de sangramento GI relacionado com sangramento GI alto (úlcera gás-trica)
  - Triagem para diverticulite e colite.

- **Interpretação**

Valores elevados

- Neoplasias malignas GI (cólon)
- Doença diverticular
- Pólipos GI
- Doença intestinal isquêmica
- Lesões inflamatórias (colite ulcerativa, doença de Crohn, shigellose, amebíase)
- Traumatismo, diáteses hemorrágicas
- Vasculite (poliarterite nodosa, púrpura de Henoch, púrpura de Schönlein)
- Amiloidose
- Hérnia de hiato
- Neurofibromatose
- Sarcoma de Kaposi
- Hematobilia.

❑ Limitações

- Se for utilizado o teste com base no guáiaco, o indivíduo deve ser instruído a evitar ácido acetilsalicílico ou outros AINE, vitamina C, carne vermelha, galinha, peixe e al-guns vegetais crus, devido a interações da dieta com o teste que podem aumentar a probabilidade de resultados tanto falso-positivos quanto falso-negativos (especificamente, vitamina C)
- Foi constatado que a sensibilidade e a especificidade da PSOFg são altamente variáveis e variam de acordo com a marca ou a variante do teste, a técnica de coleta da amostra, a quantidade de amostras coletadas por teste, a reidratação ou não da amostra de fezes e variações na interpretação, intervalo de triagem e outros fatores
- A PSOFg precisa ser realizada apropriadamente com três amostras de fezes obtidas em casa. Uma única amostra de fezes para PSOF após toque retal no consultório não cons-titui um teste de triagem aceitável e não é recomendada
- O FIT tem várias vantagens tecnológicas em comparação com a PSOFg. O FIT detecta a Hb; por conseguinte, é mais específico para sangue humano do que os testes baseados em guáiaco. Além disso, como a globina é degradada por enzimas digestivas no trato GI superior, o FIT também é mais específico de sangramento GI inferior, melhorando, assim, a sua especificidade para o câncer colorretal. No momento atual, a quantidade ideal de amostras de fezes para FIT ainda não está estabelecida; todavia, duas amostras podem ser superiores a uma
- Os fármacos que provocam sangramento intestinal (p. ex., ácido acetilsalicílico, corti-costeroides e AINE) e os que causam colite (p. ex., metildopa e uma variedade de anti-bióticos) podem produzir resultados positivos.

Leitura sugerida

Levin B, Lieberman DA, McFarland B *et al*. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58:130–160.

PIRUVATOQUINASE (PK), ERITROCITÁRIA

❑ Definição

- A PK é uma enzima envolvida na glicólise. Os defeitos genéticos dessa enzima causam a doença conhecida como deficiência de PK. Essa deficiência constitui um dos defeitos enzimáticos mais comuns dos eritrócitos. O distúrbio manifesta-se clinicamente como anemia hemolítica, e a sintomatologia é menos grave do que indicado pelos índices hematológi-cos. A gravidade clínica desse distúrbio varia amplamente, desde anemia levemente compensada até anemia grave da infância. A maioria dos indivíduos afetados não necessita de tratamento. Os indivíduos mais gravemente acometidos podem morrer *in utero* de anemia ou podem exigir transfusões sanguíneas ou esplenectomia, porém a maior parte da sintomatologia limita-se ao início da vida e a períodos de estresse fisiológico ou infecção Valores de referência: 9,0 a 22,0 U/g de Hb.

❑ Uso

- Avaliação de anemia hemolítica não esferocítica
- Investigação de famílias com deficiência de PK, para determinar o padrão de herança e para aconselhamento genético.

❑ Interpretação

- Elevada em pacientes com população de eritrócitos mais jovens
- Diminuída na anemia hemolítica não esferocítica congênita.

❑ Limitações

- Os pacientes que recentemente foram submetidos a transfusões apresentam células normais do doador, que podem mascarar os eritrócitos deficientes em PK
- A maioria dos pacientes com deficiência de PK apresenta 5 a 25% da atividade normal
- Os leucócitos também contêm PK, que não é diminuída pela deficiência de PK eritro-citária hereditária, de modo que a retirada dos leucócitos do sangue é de importância crítica para acurácia.

PLAQUETAS, CONTAGEM DE

❑ Definição

- As plaquetas são pequenos corpúsculos discoides do sangue, que constituem o principal elemento na obtenção da hemostasia. São quantificadas por contadores automáticos (raramente por método manual), que também fornecem o volume plaquetário médio. Sua morfologia é estudada no esfregaço de sangue periférico. Os contadores automáticos sinalizam anormalidades na contagem ou aparência morfológica das plaquetas
- Valores de referência: 140 a 440 (× 10 –6 células/ℓ). As plaquetas podem ser estimadas no esfregaço de sangue periférico (quantidade de plaquetas/100 × campo de imersão em óleo × 10.000); para maior acurácia, são contadas as plaquetas em pelo menos 10 campos diferentes.

❑ Interpretação

Causas de aumento

- Distúrbios clonais da medula óssea, como neoplasias mieloproliferativas
- Aumento reativo nas seguintes situações: após hemorragia aguda, em neoplasias malignas (identifica-se a presença de neoplasias malignas em cerca de 50% dos pacientes com trombocitose “inesperada”), após esplenectomia, traumatismo grave, infecções, distúr-bios inflamatórios crônicos, reações medicamentosas e muitas outras condições.

Causas de diminuição

- Destruição imune, como PTI, reação a certos fármacos, trombocitopenia aloimune neonatal, anemia aplásica, leucemias, doenças linfoproliferativas, hiperesplenismo, coagulação intravascular disseminada ou TTP/SHU e em caso de circulação extracorpórea
- Após quimioterapia, trombocitopenia pós-transfusional
- Numerosas condições congênitas, que podem estar associadas a baixas contagens de plaquetas.

❑ Limitações

- As interferências e limitações nas contagens são mais numerosas com as plaquetas do que com os eritrócitos e leucócitos. Ocorrem erros pré-analíticos quando o sangue não foi bem misturado com anticoagulante por ocasião da coleta; uma vez ativada a coagulação, as plaquetas são consumidas
- As plaquetas não podem ser contadas de modo acurado após a sua conservação a 4°C durante mais de 24 h. Em alguns casos, e por motivos desconhecidos, o EDTA usado para anticoagulação no HC pode provocar agregação das plaquetas, reduzindo a sua quantidade. Nessas situações, o sangue deve ser coletado com anticoagulante diferente, habitualmente citrato de sódio a 3,2%. O satelitismo plaquetário (aderência das plaquetas aos neutrófilos) representa uma situação semelhante, que resulta em baixas contagens
- Outras fontes de erro, especialmente nos contadores automáticos, incluem plaquetas gigantes (que podem ser contadas como eritrócitos), fragmentos de leucócitos, eritrócitos muito pequenos ou fragmentos eritrocitários, interpretados como plaquetas pelos contadores automáticos.

Definição

- A *agregometria por transmissão de luz (LTA)* baseia-se na agregação plaquetária quando houver ADP e outros agonistas e tradicionalmente tem sido a avaliação *ex vivo* mais comumente usada para inibição e atividade das plaquetas. Em virtude da complexidade
- Testes *point-of-care* para reatividade plaquetária tornaram-se disponíveis para o ensaio *P2Y12*. O receptor ADP-2 PY12 desempenha um papel central na ativação das plaque-tas mediada pela ativação sustentada do receptor plaquetário de GP IIb/IIIa. O ensaio mede a ativação das plaquetas induzida por ADP em sangue total citratado, e os resultados são expressos em unidades de reação P2Y12 (PRU). As versões iniciais do teste também relatavam a reatividade das plaquetas a uma proteína de ativação do receptor de trombina, que servia como medida de ativação plaquetária máxima, expressa como porcentagem de inibição das plaquetas. Cada vez mais, a literatura cardiovascular está definindo a reatividade plaquetária com base exclusivamente na PRU e definiu uma PRU de 235 a 240 como limiar para aumento de eventos isquêmicos. Valores dentro dessa faixa ou acima desse nível em pacientes em uso de medicamentos antiplaquetários são designados como "alta reatividade plaquetária com tratamento" e podem representar uma dose subótima ou resistência intrínseca ao medicamento
- Outros ensaios *in vitro* envolvem (1) a medida da função plaquetária dependente de alto cisalhamento através de cartuchos à base de colágeno/ADP. É necessária apenas uma quantidade de 0,8 ml de sangue, e os resultados são obtidos em poucos minutos. O teste pode ser realizado no laboratório ou como teste POC, porém carece da reprodutibilidade de outras modalidades. (2) Análise por citometria de fluxo da fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP), um marcador intracelular da atividade reatora P2Y12 residual; demonstrou ter uma correlação com o risco isquêmico em ensaios clínicos.

Uso

- Os testes de avaliação funcional das plaquetas *in vitro* estão sendo cada vez mais usa-dos em medicina cardiovascular para avaliar a inibição adequada para reduzir eventos isquêmicos, ou, por outro lado, quando a inibição plaquetária é baixa o suficiente após a interrupção dos medicamentos antiplaquetários para possibilitar a realização de procedimentos invasivos associados a um risco de sangramento substancial (i. e., procedimentos não cardíacos)
- Embora não exista nenhum consenso absoluto para a definição de limiar de tratamento alto para a atividade plaquetária, é geralmente aceito como (1) > 235 a 240 PRU pelo ensaio VerifyNow P2Y12, (2) PRI > 50% por análise VASP-P, (3) > 46% de agregação máxima induzida por 5 μmol/ℓ de ATP, e (4) > 468 unidades de agregação arbitrárias/ minuto em analisador de múltiplas placas
- Os testes de avaliação funcional das plaquetas também são utilizados para as seguintes situações:
  - Doença de von Willebrand tipos 1 (os resultados podem não ser conclusivos no tipo 1 discreto), 2A, 2B, 2 M e 3
  - Defeitos funcionais graves das plaquetas
  - Avaliação pré-operatória rápida de pacientes com história de sangramento
  - Úteis para a detecção do efeito da terapia com DDAVP (acetato de desmopressina)
  - Detecção de melhora da hemostasia após transfusão de plaquetas.

Limitações

- Os testes *in vitro* frequentemente não detectam anormalidades discretas das plaquetas
- Os resultados *in vitro* apresentam um bom valor preditivo negativo (exclusão) nos casos com suspeita baixa ou intermediária de defeito hemostático. Entretanto, se os resultados do teste *in vitro* forem negativos, porém houver forte suspeita clínica de defeito hemostático, são recomendados testes mais definitivos (ensaios de agregação plaquetária ou pesquisa de vWF [ver p. 998])
- Se os resultados forem positivos, recomenda-se a realização de testes adicionais (agregação plaquetária

e/ou pesquisa de vWF) para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo

- Vários fatores afetam os testes de avaliação funcional das plaquetas *in vitro*, como hematócrito e contagem de leucócitos. Pode ser necessário o uso de fatores de correção para garantir uma interpretação correta
- São conhecidos vários fatores que afetam a avaliação das plaquetas *in vitro*, como he-matócrito e contagem de leucócitos. Pode ser necessário usar fatores de correção para garantir uma interpretação correta.

Leitura sugerida

Bonello L, Tantry U, Marcucci R *et al*. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56:919–933.

Kakouros N, Kickler TS *et al*. Hematocrit alters VerifyNow P2Y12 assay results independently of intrinsic platelet reactivity and clopidogrel responsiveness. *J Thromb Haemost.* 2013; 1:1–9.

PLASMINOGÊNIO

❑ Definição

- O plasminogênio é o precursor circulante inativo da plasmina, o produto final do sistema fibrinolítico. A terapia com ativadores do plasminogênio resulta na geração de plasmina e trombólise
- Valores de referência: 70 a 113%.

❑ Interpretação

Valores diminuídos

- Congênitos: raros casos relatados; podem resultar em predisposição à trombose
- Adquiridos: coagulação intravascular disseminada grave, fibrinólise patológica ou em consequência de terapia trombolítica, bem como na doença hepática.

PLEURA, BIOPSIA COM AGULHA (TÓRAX FECHADO)

❑ Definição

- As doenças pleurais acometem a pleura parietal e visceral e podem ser de origem infla-matória ou maligna, resultando em derrame pleural. Efetua-se uma biopsia da pleura com agulha para avaliar e descartar a possibilidade de etiologias infecciosas, como tuberculose, doença maligna. Dispõe-se de várias técnicas de biopsia para o diagnóstico de doença pleural. As técnicas mais modernas incluem biopsia guiada por imagem e toracoscópica, que proporcionam melhor acurácia diagnóstica.

❑ Uso (ver Capítulo 8, "Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos", para informações mais detalhadas sobre derrames pleurais)

- Avaliação de derrame pleural com predomínio de linfócitos
- Diagnóstico de derrame pleural exsudativo que não é diagnosticado após exame citoló-gico (diagnóstico em 40 a 75% dos casos)
- Derrame pleural recorrente de etiologia desconhecida, massa ou espessamento da pleura.

❑ Interpretação

- O exame é positivo para tumor em aproximadamente 6% dos mesoteliomas malignos e em cerca de 60% de outras causas de neoplasias malignas
- O exame é positivo para tuberculose em dois terços dos casos na primeira biopsia, com rendimento aumentado na segunda e terceira biopsias; por conseguinte, deve-se repetir a biopsia se houver suspeita clínica. Pode haver coloração álcool-acidorresistente ou podem ser encontrados granulomas em 50 a 80% dos casos, e a cultura do material de biopsia para TB é positiva em ≤ 75% dos casos. A cultura do líquido

isoladamente estabelece o diagnóstico de TB em 25% dos casos.

POLIPEPTÍDIO INTESTINAL VASOATIVO (VIP)

❑ Definição

- Trata-se de um membro da família da secretina e glucagon; os níveis mais elevados são encontrados no intestino e no sistema nervoso. Neuropeptídio que atua como neuromodulador e neurotransmissor. Trata-se de um potente vasodilatador, que regula a atividade do músculo liso, a secreção das células epiteliais e o fluxo sanguíneo no trato gastrintestinal. Funciona como neuro-hormônio e mediador parácrino, sendo liberado das terminações nervosas e atuando localmente nas células que apresentam receptores Valores de referência: 0 a 60 pg/mℓ.

❑ Uso

- Detecção de tumores secretores de VIP
- Detecção de metástases ocultas
- Avaliação do sucesso do tratamento cirúrgico ou farmacológico.

❑ Interpretação

Valores elevados

- VIPomas
- Tumores da crista neural em crianças (ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma e neuro-blastoma)
- Hiperplasia de células das ilhotas do pâncreas
- Doença hepática
- NEM tipo 1, feocromocitoma
- CMT
- Carcinoma bronquiogênico
- Histiocitoma retroperitoneal
- ICC

❑ Limitações

- Esse teste não deve ser solicitado para pacientes aos quais foram administrados recentemente radioisótopos, seja para fins terapêuticos ou diagnósticos, devidos à sua interferência potencial no ensaio.

POTÁSSIO

❑ Definição

- O potássio (K) é um íon intracelular primário; < 2% são extracelulares. As concentrações intracelulares elevadas são mantidas pela bomba de Na-K ATPase, que transporta continuamente potássio para dentro da célula contra um gradiente de concentração. Essa bomba constitui um fator crítico na manutenção e ajuste dos gradientes iônicos, dos quais dependem a transmissão dos impulsos nervosos e a contratilidade do músculo cardíaco e do músculo esquelético. Na acidemia, o potássio sai das células; na alcalemia, ocorre entrada de potássio nas células. A hipopotassemia inibe a produção de aldosterona, enquanto a hiperpotassemia a estimula. Os níveis plasmáticos de sódio e de potássio controlam a reabsorção de potássio. Cada redução de 1 mmol/ℓ no nível sérico de potássio reflete um déficit total de < 200 a 400 mmol; um nível sérico de potássio de < 2 mmol/ℓ pode refletir um déficit total de > 1.000 mmol/ℓ
- Valores de referência: ver Tabela 16.71.

Tabela 16.71 Valores de referência para o potássio.

Idade	Valores de referência (mmol/ℓ)	Faixa crítica (mmol/ℓ)
0 a 4 meses	4,0 a 6,2	< 2,6 > 7,5
4 meses a 1 ano	3,7 a 5,6	< 2,6 > 7,5
> 1 ano	3,5 a 5,3	< 3,0 > 6,2

❑ Uso

- Avaliação do equilíbrio eletrolítico, arritmias cardíacas, fraqueza muscular, encefalopa-tia hepática e insuficiência renal
- Diagnóstico e monitoramento da hiperpotassemia e da hipopotassemia em diversas condições (p. ex., tratamento do coma diabético, insuficiência renal, perda hidreletrolítica grave, efeito de certos fármacos)
- Diagnóstico de paralisia periódica hiperpotassêmica familiar e paralisia hipopotassêmica.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Retenção de potássio
  - TFG < 3 a 5 ml/min
    - Oligúria causada por qualquer condição (p. ex., insuficiência renal)
    - Insuficiência renal não oligúrica crônica associada a desidratação, obstrução, traumatismo ou excesso de potássio
    - Fármacos
    - Toxicidade renal (p. ex., anfotericina B, meticilina, tetraciclina)
  - TFG > 20 ml/min
    - Diminuição da atividade mineralocorticoide (aldosterona)
    - Doença de Addison
    - Hipofunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona
    - Hipoaldosteronismo hiporreninêmico com insuficiência renal (TFG, 25 a 75 ml/min)
    - Diversos fármacos (p. ex., AINE, inibidores da ECA, ciclosporina, pentamidina)
    - Produção diminuída de aldosterona
    - Pseudo-hipoaldosteronismo
    - Fármacos antagonistas da aldosterona (p. ex., espironolactona, captopril, heparina)
  - Inibição da secreção tubular de potássio
    - Fármacos (p. ex., espironolactona, triantereno, amilorida)
    - ATR distal de tipo hiperpotassêmico (p. ex., doença falciforme, uropatia obstrutiva)
  - Síndromes resistentes a mineralocorticoides
    - Distúrbios tubulares primários
    - Hereditárias
    - Adquiridas (p. ex., LES, amiloidose, nefropatia falciforme, uropatia obstrutiva, transplante de aloenxerto renal, desvio do cloreto)
- Redistribuição do potássio
  - Paralisia periódica hiperpotassêmica familiar (doença de Gamstorp, adinamia episódica hereditária)
  - Acidose aguda (especialmente acidose metabólica hiperclorêmica; menos com acidose respiratória; pouco com acidose metabólica devido a ácidos orgânicos) (p. ex., cetoacidose diabética, acidose láctica, insuficiência renal aguda, acidose respiratória aguda)

        - Diminuição da insulina
        - Bloqueio beta-adrenérgico
        - Fármacos (p. ex., succinilcolina, excesso acentuado de digitálicos, infusão de arginina)
        - Uso de soluções hipertônicas (p. ex., soro fisiológico, manitol)
        - Hemólise intravascular (p. ex., reação transfusional, anemia hemolítica), rabdomiólise
        - Liberação celular rápida (p. ex., lesão por esmagamento, quimioterapia para leucemia ou linfoma, queimaduras, cirurgia de grande porte)
- Desvio urinário
    - Implantes ureterais no jejuno
    - Em recém-nascidos – desidratação, hemólise (p. ex., cefalo-hematoma, hemorragia intracraniana, equimoses, exsanguineotransfusão), insuficiência renal aguda, HSRC, insuficiência adrenocortical.

Valores diminuídos

- Excreção renal excessiva (em pacientes com hipopotassemia, um nível de potássio uriná-rio de > 25 mmol em 24 h ou > 15 mmol/ℓ indica pelo menos um componente renal)
    - Diurese osmótica da hiperglicemia (p. ex., diabetes melito não controlado)
    - Nefropatias
        - Acidose tubular renal (proximal e especialmente distal)
        - Síndrome de Bartter
        - Síndrome de Liddle
        - Depleção de magnésio devido a qualquer causa
        - Doença vascular renal, hipertensão maligna, vasculite
        - Tumores secretores de renina
    - Distúrbios endócrinos
        - Hiperaldosteronismo (primário, secundário)
        - Síndrome de Cushing, especialmente causada pela produção de ACTH ectópico
        - HSRC
        - Hipertireoidismo (especialmente em indivíduos asiáticos)
    - Fármacos
        - Diuréticos (p. ex., tiazídicos, ácido etacrínico, furosemida); deve-se efetuar a determinação dos diuréticos se o cloreto urinário for > 40 mmol/ℓ Mineralocorticoides (p. ex., fluorocortisona)
        - Glicocorticoides em altas doses
        - Antibióticos em altas doses (p. ex., penicilina, nafcilina, ampicilina, carbeni cilina).
        - Substâncias com efeito mineralocorticoide (p. ex., ácido glicirrízico [alcaçuz], carbenoxolona, gossipol)
        - Fármacos associados à depleção de magnésio (p. ex., aminoglicosídios, cisplatina, anfotericina B, foscarnete)
    - Leucemia mielógena, monomieloblástica ou linfoblástica aguda
- Causas não renais de perda excessiva de potássio
    - Em pacientes com hipopotassemia, o nível urinário de potássio deve ser < 25 mmol/24 h. Uma queda dos níveis para < 15 mmol/ℓ indica perda extrarrenal
    - GI
        - Vômitos
        - Diarreia (p. ex., infecções, má absorção, radiação)
        - Fármacos (p. ex., laxativos [fenolftaleína], enemas, terapia para câncer)
        - Neoplasias (p. ex., adenoma viloso do cólon, VIPoma pancreático que produz VIP > 200 pg/mℓ,

síndrome de Zollinger-Ellison)
    - Escarro excessivo (a expectoração contínua de toda a saliva em indivíduos neuróticos e para induzir perda de peso em lutadores profissionais)
  - ▼ Pele
    - Sudorese excessiva
    - FC
    - Queimaduras extensas
    - Feridas que drenam
  - ▼ Desvios celulares
    - Alcalose respiratória
    - Paralisia periódica clássica
    - Insulina
    - Fármacos (p. ex., broncodilatadores, descongestionantes)
    - Ingestão acidental de compostos baritados
    - Tratamento da anemia megaloblástica grave com vitamina B z 12 ou ácido fólico
    - Fisiológicos (p. ex., atletas altamente treinados)
  - ▼ Dieta
    - Transtornos alimentares graves (p. ex., anorexia nervosa, bulimia)
    - Deficiência nutricional
  - ▼ *Delirium tremens*
  - ▼ Em recém-nascidos – asfixia, alcalose, acidose tubular renal, iatrogênico (glicose e insulina), diuréticos
- ■ Principais causas de hipopotassemia com hipertensão
  - ▼ Diuréticos (p. ex., tiazídicos)
  - ▼ Aldosteronismo primário
  - ▼ Aldosteronismo secundário (doença renovascular, tumores produtores de renina)
  - ▼ Síndrome de Cushing
  - ▼ Hipertensão maligna
  - ▼ Acidose tubular renal.

❑ **Limitações**

- ■ Artefatos laboratoriais
  - ▼ Hemólise durante a punção venosa, condições associadas à trombocitose ou leu co-citose, separação incompleta do soro e coágulo, centrifugação dupla (nova centrifu-gação) dos tubos de coleta de sangue
  - ▼ Braço na posição elevada durante a coleta de sangue
  - ▼ Aplicação de betadina
  - ▼ Prescrição laboratorial de coleta (tubos com tampa cor de lavanda antes dos tubos para bioquímica sérica)
  - ▼ Coleta acima de via de acesso IV
  - ▼ Mistura vigorosa dos tubos
  - ▼ Técnicas de coleta
  - ▼ Punção traumática
  - ▼ Sistema de tubos pneumáticos: velocidade excessiva, recipientes não protegidos, agitação excessiva
  - ▼ Demora no processamento

- Centrifugação em força G muito alta
- Exposição aumentada ao calor na centrífuga
- Resfriamento do sangue total depois de 2 h
- Uso prolongado do torniquete e fechar a mão no momento da coleta de sangue

- O valor do potássio pode estar elevado em aproximadamente 15% na hemólise leve (Hb ≤ 50 mg/dℓ) e elevado em cerca de 30 a 50% na hemólise moderada (Hb > 100 mg/dℓ). Por conseguinte, o estado do potássio pode ser avaliado em pacientes com hemólise discreta, mas não naqueles com hemólise moderada
- Ingestão nutricional excessiva ou rápida infusão de potássio
- Fármacos com alto conteúdo de potássio (p. ex., 1 milhão de unidades de penicilina G potássica contém 1,7 mmol de potássio)
- Transfusão de sangue velho.

POTÁSSIO, URINA

Definição

- Os níveis urinários de potássio mostram-se úteis na avaliação de pacientes com hipopo-tassemia inexplicável, equilíbrio eletrolítico e acidobásico. Quando houver hipopotassemia, a excreção urinária tem utilidade para separar as perdas renais das não renais. Uma excreção de < 20 mmol/24 h fornece uma evidência de que a hipopotassemia não provém de perda renal. Uma perda renal de > 50 mmol/ℓ em um paciente hipertenso com hipopotassemia, sem uso de diurético, pode indicar aldosteronismo primário ou secundário
- Valores de referência:
  - Urina de 24 h:
    - Homens:
      - Menos de 10 anos: 17 a 54 mmol/dia
      - 10 a 14 anos: 22 a 57 mmol/dia
      - Mais de 14 anos: 25 a 125 mmol/dia
    - Mulheres:
      - 6 a 10 anos: 8 a 37 mmol/dia
      - 10 a 14 anos: 18 a 58 mmol/dia
      - Mais de 14 anos: 25 a 125 mmol/dia
- Urina, amostra aleatória:
  - Homens: 13 a 116 mol/g de creatinina
  - Mulheres: 8 a 129 mmol/g de creatinina.

Uso

- Avaliação de pacientes com hipopotassemia inexplicável, equilíbrio eletrolítico e acido-básico.

Interpretação

Valores elevados

- Desidratação
- Aldosteronismo primário e secundário
- Acidose diabética
- Administração de mercuriais e diuréticos tiazídicos
- Administração de cloreto de amônio
- Acidose tubular renal

- Insuficiência renal crônica
- Inanição
- Síndrome de Cushing.

Valores diminuídos

- Insuficiência renal aguda
- Má absorção
- Estados de deficiência crônica de potássio
- Doença de Addison
- GN grave
- Pielonefrite
- Nefrosclerose.

❑ Limitações

- Os níveis urinários de potássio podem estar elevados com aumento nutricional (alimentos e/ou produtos medicinais), hiperaldosteronismo, acidose tubular renal, início de alcalose e outros distúrbios
- Com frequência, o nível urinário de cloreto é solicitado juntamente com o sódio e potás-sio com coleta cronometrada de urina. O hiato aniônico urinário $[Na^+ – (Cl^- + HCO_3^-])$ ou $[(Na^+ + K^+) – (Cl^-)]$ tem utilidade na avaliação inicial da acidose metabólica hiperclorêmica.

PRÉ-ALBUMINA

❑ Definição

- Esse tetrâmero proteico de 54 kDa é sintetizado no fígado, no plexo corióideo, no SNC, na placenta, no intestino, no pâncreas e nas meninges. Contém dois locais de ligação para os hormônios tireóideos T_3 e T_4 e dois locais de ligação para a proteína de ligação do retinol sérica. Esses diferentes locais de ligação não se superpõem. Como proteína de transporte e de ligação dos hormônios tireóideos, a transtiretina liga-se a 10 a 15% da T_3 e T_4 séricas para transporte no sangue. No LCS, onde tipicamente não há albumina nem tireoglobulina, a transtiretina atua apenas como proteína de ligação do LCS para T_3 e T_4. A presença de altas concentrações de transtiretina no LCS faz com que seja um indicador-chave de extravasamento de LCS nas cavidades sinusais, olhos e orelhas, quando ocorre traumatismo cranioencefálico. Outros nomes: pré-albumina (PA), préalbumina de ligação da tiroxina (TBPA)
- Valores de referência: 18 a 40 mg/dℓ.

❑ Uso

- Avaliação do estado nutricional, nutrição parenteral total
- Indicador clínico do estado do fígado.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Insuficiência renal crônica
- Doença de Hodgkin.

Valores diminuídos

- Inflamação
- Disfunção hepática
- Estados de deficiência proteica
- Câncer

- FC
- Doença crônica.

❑ Limitações

- Os esteroides anabolizantes, os corticosteroides e os androgênios aumentam os níveis de pré-albumina
- Os estrogênios e os anovulatórios orais diminuem os níveis de pré-albumina
- A deficiência de zinco, a intoxicação aguda por álcool, o extravazamento de proteína das células hepáticas lesionadas podem causar elevação nos níveis de pré-albumina.

PRÉ-NATAL (TRIAGEM INTEGRADA/SEQUENCIAL NO 1º E NO 2º TRIMESTRES)

Ver Triagem Pré-natal.

PRÉ-NATAL, 1º TRIMESTRE

Ver Triagem Pré-natal.

PRESSÃO PARCIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO (P_{CO2}), SANGUE

❑ Definição

- A PCO_2 é uma medida da tensão ou pressão de dióxido de carbono dissolvido no sangue. A P_{CO2} do sangue representa o equilíbrio entre a produção celular de CO_2 e a sua remoção ventilatória. Uma P_{CO2} estável e normal indica que os pulmões estão removendo o CO_2 aproximadamente na mesma taxa de produção de CO_2 pelos tecidos. Uma mudança da P_{CO2} indica uma alteração desse equilíbrio, habitualmente devido a uma mudança do estado ventilatório
- Valores de referência:
  - Arterial: 35 a 45 mmHg
  - Venoso: 41 a 51 mmHg.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Acidose respiratória aguda
  - Depressão do centro respiratório
  - Sistema neuromuscular suprimido
  - Distúrbios pulmonares
  - Ventilação mecânica inadequada
- Acidose respiratória crônica
  - Diminuição da ventilação alveolar
  - Hipoventilação
- Compensação na alcalose metabólica.

Valores diminuídos

- Alcalose respiratória
  - Estimulação aumentada do centro respiratório
  - Estados hipermetabólicos

- Hiperventilação mecânica
- Compensação na acidose metabólica.

❑ Limitações

- As condições respiratórias irão afetar primariamente a PCO_2, enquanto os distúrbios metabólicos refletem-se inicialmente no HCO_3^-
- Os valores são ligeiramente mais baixos em decúbito dorsal
- A diferença entre sangue arterial e sangue venoso varia de modo considerável, dependendo da temperatura da pele, tempo de estase e atividade muscular.

PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÊNIO (P_{O2}), SANGUE

❑ Definição

- A pressão parcial de oxigênio (PO_2) é uma medida da tensão ou pressão do oxigênio dissolvido no sangue. A P_{O2} do sangue arterial está principalmente relacionada com a capacidade dos pulmões de oxigenar o sangue do ar alveolar
- Valores de referência:
  - Arterial: > 80 a 95 mmHg (ver Tabela 16.72)
  - Venoso: 35 a 40 mmHg.

❑ Uso

- Avaliação de pacientes com distúrbios pulmonares ou do equilíbrio acidobásico
- Monitoramento de pacientes com intoxicação por monóxido de carbono, metemoglobi-nemia ou variante de hemoglobina para saturação de O_2
- Controle de pacientes com respiradores mecânicos
- Antes de cirurgia torácica ou geral.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Ventilação diminuída
  - Obstrução das vias respiratórias
  - Superdosagem de fármacos e substâncias
  - Distúrbios metabólicos (p. ex., mixedema, hipopotassemia)
  - Distúrbios neurológicos (p. ex., síndrome de Guillain-Barré, esclerose múltipla)
  - Distúrbios musculares (p. ex., distrofia muscular, polimiosite)
  - Anormalidades da parede torácica (p. ex., escoliose)
- Aumento do espaço morto nos pulmões (diminuição da perfusão maior que a da venti-lação)
  - Doenças pulmonares (p. ex., DPOC, asma, fibrose pulmonar, mucoviscidose)
  - Alterações da parede torácica que afetam o parênquima pulmonar (p. ex., escoliose)
- Produção aumentada (p. ex., sepse, febre, convulsões, cargas excessivas de carboidra-tos).

Valores diminuídos

- Hipoventilação (p. ex., obstrução crônica do fluxo de ar): causada por aumento do CO2 alveolar, que desloca o O_2
- Hipoxia alveolar (p. ex., grandes altitudes, inalação de gases)
- Anormalidades da difusão pulmonar (p. ex., doença pulmonar intersticial): o oxigênio suplementar melhora

habitualmente a P_{O2}

- *Shunt* da direita para a esquerda: o oxigênio suplementar não tem nenhum efeito; exige pressão expiratória final positiva
  - Anomalias congênitas do coração e dos grandes vasos
  - Adquirida (p. ex., SARA)
- Desequilíbrio de ventilação-perfusão: o O2 suplementar melhora habitualmente a P_{O2}
  - Obstrução do fluxo de ar (p. ex., DPOC, asma)
  - Inflamação intersticial (p. ex., pneumonia, sarcoidose)
  - Obstrução vascular (p. ex., EP)
- Diminuição da oxigenação venosa (p. ex., anemia)
- A cianose é claramente visível quando houver PO_2 < 40 mmHg; pode ser observada com 50 mmHg, dependendo da pigmentação da pele.

Limitações

- O sangue capilar não é apropriado para a estimativa de valores arteriais elevados de P_{O2}
- Os valores medidos a 37°C precisam ser corrigidos para a verdadeira temperatura do paciente
- Os fármacos que causam depressão respiratória, como, por exemplo, barbitúricos, dia-zepam, heroína, meperidina e midazolam, causam diminuição da P_{O2}.

Tabela 16.72 P_{02} arterial.

Idade (anos)	Faixa (mmHg)
0 a 14	> 95
15 a 30	> 96
31 a 50	> 91
51 a 70	> 85
71 a 110	> 80

PROCALCITONINA

Definição

- A procalcitonina (PCT) é uma proteína que pode atuar como hormônio e como citocina. Pode ser produzida por vários tipos de células e muitos órgãos em resposta a estímulos pró-inflamatórios, especialmente infecções bacterianas. A procalcitonina é liberada em decorrência da estimulação da sepse. Os níveis de PCT aumentam dentro de 6 a 12 h após infecção bacteriana com consequências sépticas
- A determinação da PCT está indicada nas seguintes situações:
  - Por ocasião de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) em pacientes com diagnóstico ou suspeita de infecção respiratória ou sepse de provável origem bacteriana
  - Em pacientes na UTI com suspeita de diagnóstico ou recidiva de infecção respiratória ou sepse
  - Nos dias 3 e 5 de um ciclo de terapia antimicrobiana administrada para tratamento de infecção respiratória, ou sepse potencial cuja origem não foi identificada, para ajudar a avaliar a resposta ao tratamento e nas decisões clínicas de manter *versus* interromper a terapia antimicrobiana
- Valores de referência:
  - Negativo: < 0,10 ng/mℓ.

❑ Uso

- Diagnóstico de bacteriemia e septicemia em adultos e crianças (incluindo recém-nascidos)
- Diagnóstico, estratificação de risco e monitoramento do choque séptico
- Diagnóstico diferencial de meningite bacteriana *versus* viral
- Diagnóstico diferencial de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade *versus* viral
- Monitoramento da resposta terapêutica à terapia antibacteriana.

❑ Interpretação

- Níveis de procalcitonina acima de 2,00 ng/mℓ no primeiro dia de internação na UTI representam um elevado risco de evolução para sepse grave e/ou choque séptico
- PCT para iniciar a terapia antimicrobiana
  - ▼ PCT < 0,50 μg/ℓ – a instituição da terapia antimicrobiana pode não estar indicada. Deve-se considerar uma causa não infecciosa da síndrome clínica. Se os antibióticos forem interrompidos, pode ser necessário repetir o nível de PCT dentro de 6 h para excluir a possibilidade de elevação, que sugere a necessidade de antibioticoterapia
  - ▼ PCT 0,50 a 1,00 μg/ℓ – deve-se incentivar a instituição da terapia antimicrobiana
  - ▼ PCT > 1 μg/ℓ – deve-se incentivar fortemente a instituição da terapia antimicro biana.

❑ Limitações

- Os níveis séricos de procalcitonina estão elevados em uma variedade de condições in-flamatórias, incluindo infecção bacteriana, malária, queimaduras, pancreatite e lesão traumática
- Os níveis aumentam dentro de 2 a 4 h, alcançam geralmente um pico no 2 o dia e decli nam rapidamente durante a recuperação
- Em geral, os níveis de procalcitonina não estão tão elevados na infecção fúngica ou viral.

PROGESTERONA

❑ Definição

- A progesterona é um hormônio esteroide natural que induz alterações secretoras no endométrio, promove o desenvolvimento da glândula mamária, relaxa o músculo liso uterino, bloqueia a maturação folicular e mantém a gravidez. Hormônio sintetizado pelos ovários; níveis baixos na fase folicular, porém com aumento para 10 a 40 mg/dia durante a fase lútea e níveis de ≤ 300 mg/dia caso ocorra gravidez
- Valores de referência: ver Tabela 16.73.

❑ Uso

- Detecção da ovulação na avaliação da função do corpo lúteo
- Monitoramento de pacientes que têm ovulação durante a indução com hCG, gonadotro-pina menopáusica humana, hormônio liberador de FSH/LH ou clomifeno Para avaliar pacientes com risco de aborto precoce.

Valores elevados

- Fase lútea do ciclo menstrual
- Cistos lúteos do ovário; tumores ovarianos (p. ex., arrenoblastoma)
- Tumores suprarrenais
- HSRC causada por deficiência de 21-hidroxilase, 17-hidroxilase e 11-beta hidroxilase
- Gravidez molar.

Valores diminuídos

- Amenorreia

- Ameaça de aborto (algumas pacientes)
- Morte fetal
- Toxemia da gravidez
- Agenesia gonádica.

PROINSULINA

❑ Definição

- A insulina é formada por processo enzimático nos grânulos secretores dos linfócitos Beta do pâncreas. Normalmente, o nível de proinsulina corresponde a ≤ 20% da insulina total. A proinsulina tem baixa atividade biológica (10% da potência da insulina) e cons-titui a principal forma de armazenamento da insulina; ela é incluída no imunoensaio da insulina total, e a separação exige uma técnica especial
- Valores de referência: 2,0 a 2,6 pmol/ℓ.

❑ Uso

- A razão proinsulina: insulina é usada como marcador indireto de função dos linfócitos
- Beta.

Tabela 16.73 Valores de referência da progesterona.

Grupo de referência	*n*	Média (ng/mℓ)	Faixa (ng/mℓ)
Homens	50	0,36	0,14 a 2,06
Mulheres			
Meio da fase folicular	14	0,69	0,31 a 1,52
Meio da fase lútea	13	11,42	5,16 a 18,56
Pós-menopausa	49	0,25	< 0,08 a 0,78
Gravidez			
Primeiro trimestre	34	22,17	4,73 a 50,74
Segundo trimestre	29	29,73	19,41 a 45,30

❑ Interpretação

❑ Interpretação

- Níveis elevados de proinsulina associados a tumores benignos ou malignos de linfócitos Beta do pâncreas e tumores pancreáticos endócrinos associados à NEM-1
- A presença de níveis elevados constitui um fator de risco positivo para desenvolvimento de DMNID
- Níveis elevados em pacientes com insuficiência renal crônica, cirrose e hipertireoidismo
- Níveis de proinsulina > 30% da insulina sérica depois de uma noite de jejum sugerem insulinoma
- A proinsulina está elevada na hipoglicemia factícia devido ao uso de sulfonilureias
- A proinsulina está elevada na hiperproinsulinemia familiar – mutação heterozigota que afeta a clivagem da proinsulina, resultando em secreção de quantidades excessivas de proinsulina
- DM tipo II.

❑ Limitações

- A proinsulina também pode estar aumentada na doença renal

- A elevação da razão proinsulina:insulina correlaciona-se com uma diminuição da res-posta da doença aguda à glicose em pacientes com DM tipo 2.

PROLACTINA

❑ Definição

- A prolactina é um polipeptídio de cadeia simples composto de 198 aminoácidos e secre-tada pelas células da adeno-hipófise. A secreção de prolactina é controlada pelo hipotálamo principalmente por meio da liberação do fator inibidor da prolactina (dopamina) e fator liberador de prolactina (serotonina). O TRH estimula a secreção de prolactina e mostra-se útil como teste provocativo para avaliar as reservas de prolactina e a sua secreção anormal pela hipófise. A principal função fisiológica da prolactina consiste em estimular e manter a lactação em mulheres
- Valores de referência:
  - Homens: 2,64 a 13,13 μg/ℓ
  - Mulheres com < 50 anos (pré-menopausa): 3,34 a 26,72 μg/ℓ
  - Mulheres com > 50 anos (pós-menopausa): 2,74 a 19,64 μg/ℓ.

❑ Uso

- Auxilia na avaliação de tumores hipofisários, amenorreia, galactorreia, infertilidade e hipo go nadismo
- Monitoramento da terapia de tumores produtores de prolactina.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Amenorreia/galactorreia
  - 10 a 25% das mulheres com galactorreia e menstruação normal
  - 10 a 15% das mulheres com amenorreia sem galactorreia
  - 75% das mulheres com galactorreia e amenorreia/oligomenorreia
  - Responsável por 10 a 30% dos casos de amenorreia em mulheres jovens
- Lesões hipofisárias (p. ex., prolactinoma, secção do pedículo hipofisário, síndrome da sela vazia, 20 a 40% dos pacientes com acromegalia, ≤ 80% dos pacientes com adenomas cromófobos); as concentrações são habitualmente > 200 ng/mℓ
- Lesões hipotalâmicas (p. ex., sarcoidose, granuloma eosinofílico, histiocitose X, TB, glioma, craniofaringioma); as concentrações são habitualmente > 200 ng/mℓ
- Outras doenças endócrinas:
  - Aproximadamente 20% dos casos de hipotireoidismo (segunda causa mais comum de hiperprolactinemia). Por conseguinte, os níveis séricos de TSH e de T_4 devem ser sempre determinados
  - Doença de Addison
  - Ovários policísticos
  - Excesso de glicocorticoides–prolactina normal ou moderadamente elevada
- Produção ectópica de prolactina (p. ex., carcinoma broncogênico, carcinoma de células renais, teratomas ovarianos, leucemia mieloide aguda)
- Crianças com precocidade sexual – pode estar elevada na faixa puberal
- Causas neurogênicas (p. ex., amamentação e estimulação das mamas, lesões da medula espinal, lesões da parede torácica, como herpes-zóster)
- Estresse (p. ex., cirurgia, hipoglicemia, exercício vigoroso, crises convulsivas)

- Gravidez (elevações de 8 a 20 vezes o normal por ocasião do parto; normaliza-se em 2 a 4 semanas após o parto, a não ser que ocorra aleitamento)
- Lactação
- Insuficiência renal crônica (20 a 40% dos casos; torna-se normal após transplante renal bem-sucedido, mas não após hemodiálise)
- Insuficiência hepática (devido à depuração diminuída de prolactina)
- Causas idiopáticas (algumas provavelmente representam casos iniciais de microadeno-ma demasiado pequeno para ser detectado por TC
  - Fármacos – causa mais comum; em geral, os níveis normalizam-se dentro de poucas semanas após a interrupção do fármaco; as concentrações são habitualmente de 20 a 100 ng/mℓ
    - Neurolépticos (p. ex., fenotiazinas, tioxantenos, butirofenonas)
    - Antipsicóticos
    - Antagonistas da dopamina (p. ex., metoclopramida, sulpirida)
    - Opiáceos (morfina, metadona)
    - Reserpina
    - Alfametildopa
    - Estrogênios e anovulatórios orais
    - Hormônio liberador de tireotropina
    - Anfetaminas
    - Isoniazida

Valores diminuídos

- Hipopituitarismo: necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan), hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático
- Fármacos
  - Agonistas da dopamina
  - Derivados do esporão do centeio (mesilato de bromocriptina, maleato de lisurida)
  - Levodopa, apomorfina, clonidina.

❑ Limitações

- A secreção normal de prolactina varia com o tempo, de modo que os níveis séricos de prolactina são duas a três vezes mais altos à noite do que durante o dia
- A meia-vida biológica da prolactina é de aproximadamente 20 a 50 min. Os níveis séri-cos de prolactina durante o ciclo menstrual são variáveis e, em geral, exibem elevações discretas no meio do ciclo
- Os níveis de prolactina em indivíduos normais tendem a aumentar em resposta a estí-mulos fisiológicos, incluindo sono, exercício, estimulação dos mamilos, relação sexual, hipoglicemia, gravidez e estresse cirúrgico
- Os níveis de prolactina que ultrapassam os valores de referência podem ser devidos à macroprolactina (prolactina ligada à imunoglobulina). A macroprolactina deve ser avaliada na ausência de sinais e sintomas de hiperprolactinemia, ou quando os exames de imagem da hipófise não fornecem informações.

PROTEÍNA (TOTAL), SORO

❑ Definição

- A proteína sérica total refere-se à soma da concentração das proteínas circulantes. A determinação da proteína total no soro é um exame de sangue que mede as quantidades de proteína total, albumina e globulina no sangue. As quantidades de albumina e de globulina também são comparadas (razão

albumina:globulina). Em condições normais, existe um pouco mais de albumina do que de globulina, e a razão é > 1. Uma razão de < 1 ou bem maior que > 1 pode fornecer indícios sobre problemas orgânicos

- Valores de referência:
  - 0 a 7 dias: > 4,6 a 7,0 g/dℓ
  - 7 dias a 1 ano: 4,4 a 7,5 g/dℓ
  - 1 a 3 anos: 5,5 a 7,5 g/dℓ
  - 3 anos até a idade adulta: 6,0 a 8,0 g/dℓ.

❑ Uso

- Diagnóstico e tratamento de doenças que acometem o fígado, os rins ou a medula óssea, bem como outros distúrbios metabólicos ou nutricionais
- Triagem para deficiências nutricionais e gamopatias.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipergamaglobulinemias (monoclonal ou policlonal; ver seções adiante)
- Estados hipovolêmicos.

Valores diminuídos

- Deficiência nutricional (p. ex., má absorção, *kwashiorkor*, marasmo)
- Síntese diminuída ou ineficaz de proteínas (p. ex., doença hepática grave, agamaglobu-linemia)
- Perda aumentada
  - Doença renal (p. ex., síndrome nefrótica)
  - Doença GI (p. ex., enteropatias com perda de proteína, ressecção cirúrgica)
  - Doença dermatológica grave (p. ex., queimaduras, pênfigo vulgar, eczema)
  - Perda de sangue, plasmaférese
- Catabolismo aumentado (p. ex., febre, inflamação, hipertireoidismo, neoplasia maligna, doenças crônicas)
- Dilucional (p. ex., líquidos IV, SIHAD, intoxicação hídrica)
- Terceiro trimestre de gravidez.

❑ Limitações

- As proteínas falsamente elevadas (pseudo-hiperproteinemia) podem ser causadas por hemoconcentração, devido à desidratação ou ressecamento da amostra
- A postura ortostática por várias horas após levantar-se aumenta as proteínas totais, bem como vários outros analitos.

PROTEÍNA (TOTAL), URINA

❑ Definição

- A urina normal contém até 150 mg (1 a 14 mg/dℓ) de proteína por dia. Essa proteína origina-se da ultrafiltração do plasma. A presença de quantidades aumentadas de proteínas na urina é denominada proteinúria e constitui a primeira indicação de doença renal. A proteinúria pode ser classificada em três tipos:
  - Pré-renal: proteinúria por transbordamento, com aumento das proteínas de baixo peso molecular no plasma, que passam para a urina (proteínas normais, reagentes de fase aguda, imunoglobulinas de cadeia leve)
  - Renal:

- Proteinúria glomerular: defeito na barreira de filtração glomerular. Pode ser seletivo ou não seletivo para diferentes proteínas
- Proteinúria tubular: defeito da reabsorção tubular; aumento das proteínas de baixo peso molecular

▼ Pós-renal: proteínas produzidas pelo trato urinário; durante a inflamação, neoplasia maligna, ou lesão

■ Valores de referência:

▼ Urina de 24 h: < 150 mg/dia

▼ Urina, amostra aleatória: < 200 mg/g de creatinina.

❑ Uso

■ Avaliação da proteinúria (ver Tabela 16.74) (p. ex., após exame de urina em que se detecta a presença de proteinúria).

Tabela 16.74 Diretrizes da National Kidney Foundation para avaliação da proteinúria.

■ Diretrizes para adultos e crianças

- Na maioria das circunstâncias, devem ser usadas amostras de urina aleatórias para detectar e monitorar a proteinúria em crianças e adultos.
- Em geral, não é necessário obter uma coleta de urina programada (durante a noite ou de 24 h) para essas avaliações em crianças ou adultos.
- As primeiras amostras pela manhã são preferidas, porém as amostras aleatórias são aceitáveis quando a primeira amostra pela manhã não está disponível.
- Na maioria dos casos, a triagem com tiras reagentes é aceitável para a detecção de proteinúria:
    - As tiras reagentes padrões para urina são aceitáveis para detecção de níveis urinários elevados de proteínas totais.
    - As tiras reagentes específicas para albumina são aceitáveis para a detecção de albuminúria.
- Nos pacientes com tira reagente positiva (1+ ou mais), deve-se obter a confirmação da proteinúria por medição quantitativa (razão proteína:creatinina ou razão albumina:creatinina) dentro de 3 meses.
- Nos pacientes com dois ou mais testes quantitativos, com intervalos de 1 a 2 semanas, deve-se estabelecer o diagnóstico de proteinúria persistente, devendo-se proceder a maior avaliação e tratamento da doença renal crônica.
- O monitoramento da proteinúria em pacientes com doença renal crônica deve ser efetuado com medicações quantitativas.

■ Diretrizes específicas para adultos

- Quando se efetua uma triagem de adultos com risco aumentado de doença renal crônica, a albumina deve ser determinada em uma amostra aleatória de urina usando:
    - Tira reagente específica para albumina.
    - Razão albumina:creatinina.
- Quando se efetua o monitoramento da proteinúria em adultos com doença renal crônica, a razão proteína:creatinina em amostras aleatórias de urina deve ser medida usando:
    - A razão albumina:creatinina.
    - A razão proteína total:creatinina é aceitável se a razão albumina:creatinina estiver elevada (> 500 a 1.000 mg/g).

■ Diretrizes específicas para crianças sem diabetes melito

- Quando crianças são submetidas a triagem para doença renal crônica, deve-se medir a proteína total na urina em uma amostra aleatória de urina, usando:
    - Tira reagente padrão para urina.
    - Razão proteína total:creatinina.
- A proteinúria ortostática precisa ser excluída por determinações repetidas na primeira amostra da manhã, quando o achado inicial de proteinúria é obtido em amostra aleatória.
- Quando se efetua o monitoramento de proteinúria em crianças com doença renal crônica, a razão proteína total:creatinina deve ser medida em amostras aleatórias de urina.

■ Diretrizes específicas para crianças com diabetes melito

- A triagem e o monitoramento de crianças pós-puberais com diabetes de 5 anos ou mais de duração devem seguir as diretrizes para

adultos.

- A triagem e o monitoramento de outras crianças com diabetes devem seguir as diretrizes para crianças sem diabetes.

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab_g5.htm

- Avaliação de doenças renais, incluindo proteinúria que complica o DM e síndromes ne-fró ticas
- Pesquisa de outras doenças renais, incluindo hipertensão maligna, GN, TTP, doenças do colágeno, toxemia da gravidez, nefrotoxicidade de fármacos, reações de hipersensibilidade, reações alérgicas e lesões tubulares renais
- Tratamento do mieloma e avaliação da hipoproteinemia.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Síndrome nefrótica
- Neuropatia diabética
- Gamopatias monoclonais, como mieloma múltiplo e outros distúrbios mieloproliferati-vos ou linfoproliferativos
- Absorção tubular renal anormal
  - Síndrome de Fanconi
  - Intoxicação por metais pesados
  - Doença falciforme
- Neoplasias malignas do trato urinário
- Condições inflamatórias, degenerativas e irritativas do trato urinário inferior
- Após exercício.

❑ Limitações

- A urina altamente alcalina produz resultados falso-negativos
- Não é confiável para quantificação das cadeias leves de imunoglobulinas na urina.

PROTEÍNA C

❑ Definição

- A proteína C é um inibidor da coagulação dependente de vitamina K que, em sua forma ativada, a proteína C ativada (PCA), infrarregula a atividade dos fatores V e VIII por meio de proteólise. A proteína C é sintetizada principalmente no fígado. A sua deficiência congênita leva a uma alta incidência de trombose venosa. Em virtude de sua meiavida curta, medida em horas, a instituição de terapia com antagonista da vitamina K resulta em declínio muito rápido dos níveis de proteína C em indivíduos normais. Nos indivíduos heterozigotos, essa terapia pode resultar em níveis muito baixos de atividade da proteína C – que se aproximam de 0%, com alto risco de trombose venosa e necrose por cumarínicos
- Valores de referência: 70 a 140%.

❑ Uso

- O nível de proteína C funcional é determinado em casos de suspeita de trombofilia congênita, como pacientes com tromboembolismo venoso não provocado, especialmente em locais incomuns
- A determinação do antígeno da proteína C discrimina entre deficiência de proteína C tipo 1 (diminuição concordante dos ensaios funcionais e imunológicos) e deficiência tipo II, em que o nível de antígeno está normal. Essa diferença não tem nenhuma implicação clínica conhecida
- O nível de proteína C deve ser determinado em pacientes em uso de antagonistas da vitamina K

❑ Interpretação

Valores elevados

- Diabetes melito
- Síndrome nefrótica
- Cardiopatia isquêmica
- Gravidez
- Anovulatórios orais
- Terapia com heparina
- Idade avançada.

Valores diminuídos

- Deficiência heterozigota congênita de proteína C, que é de caráter autossômico com penetrância variável, com prevalência de 1/500 dos indivíduos de origem europeia. A deficiência homozigota resulta em tromboses maciças e potencialmente fatais em recémnascidos (púrpura fulminante)
- Adquirida: doença hepática; deficiência de vitamina K ou uso de antagonistas de vitami-na K, terapia com L-asparaginase, coagulação intravascular disseminada, reação de fase aguda (trombótica, inflamatória, cirúrgica).

❑ Limitações

- Os níveis de fator VIII altamente elevados produzem determinações falsamente mais baixas de proteína C
- O anticoagulante lúpico pode elevar falsamente os níveis de proteína C.

PROTEÍNA C REATIVA, SORO

❑ Definição

- A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda induzida por citocinas, útil para a detecção e avaliação de infecções, lesão tecidual e distúrbios inflamatórios. Os níveis plasmáticos começam a aumentar dentro de 4 a 6 h após a lesão tecidual inicial e continuam aumentando várias centenas de vezes no decorrer de 24 a 48 h. A PCR permanece elevada durante a resposta de fase aguda e retorna a seus valores normais com a restauração da estrutura e função do tecido. A elevação da PCR é exponencial, com duplicação a cada 8 a 9 h. A meia-vida é de < 24 h
- Valores de referência: menos de 10 mg/ℓ.

❑ Uso

- Para avaliação de infecção, lesão tecidual e distúrbios inflamatórios
- Fornece informações sobre o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos distúrbios inflamatórios
- Fator de risco independente para aterosclerose, eventos vasculares cardíacos, hiperten-são e infarto do miocárdio.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Inflamação aguda
- Artrite reumatoide, lúpus
- Doença cardiovascular, aterosclerose
- Anovulatórios orais
- Doença intestinal inflamatória
- Arterite de células gigantes

- Osteomielite
- Câncer de linfonodos
- Gravidez

Valores diminuídos

- Pacientes tratados com carboxipenicilinas
- Insuficiência hepática

❑ Interpretações

- Os valores elevados da proteína C reativa (PCR) são inespecíficos e não devem ser inter-pretados sem a obtenção de uma história clínica completa
- A presença de anticorpos heterófilos pode aumentar falsamente os níveis
- Os níveis elevados de PCR são influenciados pela genética, idade, estilo de vida sedentá-rio, estresse, exposição a toxinas ambientais e dieta contendo especificamente alimentos refinados, processados e manufaturados.

PROTEÍNA C REATIVA, ALTA SENSIBILIDADE

❑ Definição

- A proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-hs ou PCR cardíaca) é um reagente de fase aguda, produzido pelos hepatócitos e induzido pela liberação das interleucinas 1 e 6. Reflete a ativação da inflamação sistêmica. Sabe-se que os níveis sanguíneos de PCR aumentam rapidamente de seus valores basais normais para 50 mg/dℓ, como parte da resposta inflamatória inespecífica do corpo à infecção ou lesão. O teste da PCR-hs é mais sensível do que o teste padrão de PCR
- Valores de referência: < 0,3 mg/dℓ (ver Tabela 16.75).

Tabela 16.75 Classificação de risco cardiovascular pela PCR*.

Nível de risco	PCR (mg/ℓ)
Baixo	< 1,0
Médio	1,0 a 3,0
Alto	> 3,0

*Diretrizes de avaliação do risco de doença cardiovascular pela PCR recomendadas pelos CDC e pela American Heart Association (CDC/AHA).

Fonte: Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW *et al*. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107:499-511.

❑ Uso

- Avaliação de risco para doença cardiovascular: acredita-se que a doença cardíaca seja o resultado final de uma inter-relação entre pequenas alterações do endotélio cardiovascular e a resposta inflamatória correspondente a essas alterações
  - ▼ A PCR-hs é um fator de risco independente para doença cardiovascular, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica. Contribui para o valor preditivo do colesterol total e HDL-colesterol para eventos futuros
  - ▼ A PCR-hs pode ser útil como marcador independente de prognóstico para eventos recorrentes em pacientes com coronariopatia estável ou síndrome coronariana aguda. Evidências recentes que sustentam essa aplicação potencial demonstraram que os níveis basais elevados de PCR em

indivíduos sem história de doença cardíaca estão associados a uma incidência aumentada de eventos cardíacos subsequentes

- Determinação do risco de hipotensão: a PCR-hs foi descrita como fator de risco para hipotensão.

❑ Interpretação

- A PCR-hs aparece dentro de 24 a 48 h, alcança um valor máximo em 72 h e torna-se negativa depois de 7 dias; correlaciona-se com os níveis máximos de CK-MB, porém o pico da PCR ocorre 1 a 3 dias mais tarde
- A ausência de normalização da PCR indica lesão tecidual do coração ou de outro órgão. A ausência de uma elevação da PCR levanta a probabilidade de necrose nos 2 a 10 dias precedentes. A PCR está habitualmente normal em pacientes com angina instável, na ausência de necrose tecidual e com troponina T normal (< 0,1 ng/mℓ)
- O pico da PCR-hs correlaciona-se com o pico da CK-MB após IAM. A PCR pode permanecer elevada durante pelo menos 3 meses após IAM.

Valores elevados

- Lesão inflamatória aguda ou crônica
- Lesão ou necrose tecidual
- Isquemia ou infarto de outros tecidos
- Infecções, inflamação, lesão tecidual ou necrose (possível)
- Síndrome metabólica
- Pressão arterial elevada
- Tumores malignos (mas não benignos), especialmente de mama, pulmão e trato GI
- Pancreatite
- Pós-cirurgia
- Queimaduras, traumatismo
- Leucemia: febre, crise blástica, ou fármacos citotóxicos
- Tabagismo
- Terapia hormonal, estrogênio e progesterona.

Valores diminuídos

- Exercício e perda de peso
- Consumo moderado de álcool
- Fármacos (p. ex., estatinas, fibratos, niacina).

❑ Limitações

- As diferenças de raça e gênero afetam os níveis de PCR. Um estudo indica que os in-divíduos negros têm níveis mais elevados do que os indivíduos brancos, e as mulheres apresentam níveis mais elevados do que os homens.

Leitura sugerida

Khera A, McGuire DK, Murphy *et al*. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:464–469.

Pearson TA, George A, Mensah R *et al*. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A Statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107:499–511.

PROTEÍNA DE LIGAÇÃO DO FATOR DE CRESCIMENTO INSULINOSSÍMILE-3 (IGFBP-3)

❑ **Definição**

- Esse peptídio de 264 aminoácidos (peso molecular de 29 kDa) é produzido pelo fígado. É o mais importante de um grupo de IGFBP, que transporta e controla a biodisponibilidade e a meia-vida dos fatores de crescimento insulinossímiles (IGF), em particular o IGF-1. Além de sua função de ligação do IGF, a IGFBP-3 também exerce efeitos intrínsecos de regulação do crescimento, que ainda não estão totalmente elucidados, mas que despertaram interesse quanto a um possível papel da IGFBP-3 como marcador tumoral prognóstico. Outro nome: proteína de ligação da somatomedina C
- Valores de referência: ver Tabela 16.76.

Tabela 16.76 Valores de referência para a IGFBP-3.

Idade (em anos, a não ser que especificado de outro modo)	Valores de referência (μg/mℓ)
0 a 15 dias	0,5 a 1,4
1	0,7 a 3,6
2	0,8 a 3,9
3	0,9 a 4,3
4	1,0 a 4,7
5	1,1 a 5,2
6	1,3 a 5,6
7	1,4 a 6,1
8	1,6 a 6,5
9	1,8 a 7,1
10	2,1 a 7,7
11	2,4 a 8,4
12	2,7 a 8,9
13	3,1 a 9,5
14	3,3 a 10
15	3,5 a 10
16	3,4 a 9,5
17	3,2 a 8,7
18	3,1 a 7,9
19	2,9 a 7,3
20	2,9 a 7,2
21 a 25	3,4 a 7,8
26 a 30	3,5 a 7,6
31 a 35	3,5 a 7,0
36 a 40	3,4 a 6,7
41 a 45	3,3 a 6,6

46 a 50	3,3 a 6,7
51 a 55	3,4 a 6,8
56 a 60	3,4 a 6,9
61 a 65	3,2 a 6,6
66 a 70	3,0 a 6,2
71 a 75	2,8 a 5,7
76 a 80	2,5 a 5,1
81 a 85	2,2 a 4,5

❑ Uso

- Diagnóstico de distúrbios do crescimento
- Diagnóstico da deficiência de hormônio do crescimento no adulto
- Monitoramento do tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante
- Possível adjuvante do IGF-I e do hormônio do crescimento no diagnóstico e acompanhamento da acromegalia e do gigantismo.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Produção excessiva de GH
- Terapia excessiva com rhGH
- Insuficiência renal crônica.

Valores diminuídos

- Deficiência de GH
- Resistência ao GH
- Jejum/desnutrição crônica
- Insuficiência hepática
- Diabetes melito.

❑ Limitações

- Os valores de referência para o IGF-I e a IGFBP-3 dependem muito da idade, e os resul-tados sempre devem ser interpretados dentro do contexto da idade do paciente
- Algumas vezes, podem ocorrer resultados discrepantes da IGFBP-3 e do IGF-I, devido a doença hepática e renal; entretanto, isso não é comum, e esses resultados devem alertar o laboratório e o médico quanto à possível ocorrência de erro pré-analítico ou analítico
- No momento atual, a IGFBP-3 não pode ser usada de modo confiável como marcador prognóstico no câncer de mama, cólon, próstata ou pulmão
- Os ensaios para IGFBP-3 exibem uma variabilidade significativa entre práticas e fabri-cantes. A comparação direta dos resultados obtidos por diferentes ensaios é problemática. Prefere-se uma redefinição dos valores basais do paciente se houver mudança dos ensaios.

PROTEÍNA S

❑ Definição

- A proteína S é uma proteína plasmática sintetizada no fígado, que depende da vitamina K para a sua funcionalidade. Desempenha uma função anticoagulante, atuando como cofator da proteína C ativada. Juntas, essas proteínas inibem as atividades dos fatores V e VIII ativados. A proteína S circula em uma forma livre, a proteína S livre (cerca de 40% da proteína), onde reside a principal função de cofator, e na forma ligada ao C4b do complemento, a *proteína S ligada*. A forma ligada também pode desempenhar um papel no mecanismo de anticoagulação natural, e essa possibilidade está sendo objeto de investigação ativa
- Valores de referência: "livre" ou "total"
- Proteína S livre (medida funcionalmente): 60 a 140% nos homens, ligeiramente mais baixa em mulheres; todavia, aumenta com a idade
- Proteína S total (medida como antígeno por imunoensaio enzimático): 60 a 140%, mais baixa nas mulheres; todavia, aumenta com a idade
- Durante o primeiro ano de vida, a PS total encontra-se baixa (o nível de PS livre é idên-tico ao de adultos). Os níveis de PS total do adulto são alcançados em torno de 1 ano de vida.

❑ Uso

- A proteína S, tanto livre quanto total, deve ser solicitada em pacientes com trombose venosa não provocada com suspeita de trombofilia congênita
- A proteína S não deve ser realizada em pacientes submetidos a terapia com antagonistas da vitamina K. É necessário aguardar 2 semanas após a interrupção da terapia
- É aconselhável solicitar a medição da proteína S juntamente com a proteína C, visto que ambas são afetadas pela terapia com antagonistas da vitamina K; entretanto, apresentam meias-vidas diferentes. A comparação das duas facilita a interpretação
- Se o ensaio funcional para proteína S livre estiver diminuído, recomenda-se o imunoen-saio para proteína S livre para confirmação.

❑ Interpretação

Valores diminuídos

- Condição congênita. A prevalência da deficiência congênita de proteína S é de 1 em 500 na população branca. Predispõe à tromboembolia venosa. O tipo homozigoto raro pode causar púrpura fulminante neonatal grave
- Adquirida: anticoagulantes orais ou deficiência de vitamina K; gravidez, terapia de repo-sição hormonal, anovulatórios orais; idade jovem; doença hepática; situações de reação de fase aguda (diminuição da proteína S livre, porém com aumento da proteína S total); proteinúria; coagulação intravascular disseminada; terapia com L-asparaginase.

❑ Limitações

- O fator VIII muito elevado (> 250%) diminui a atividade da proteína S
- O fator reumatoide em altos títulos pode levar à superestimativa da proteína S
- A heparina (até 1 UI/mℓ), os níveis elevados de bilirrubina ou o sangue hemolisado não interferem nas medições; entretanto, podem-se observar valores elevados artificialmente durante a terapia com altas doses de heparina.

PROTEÍNA b-TRAÇO

❑ Definição

- A proteína β-traço é também conhecida como BTP ou prostaglandina D sintase tipo lipocalina. No momento atual, esse teste não está amplamente disponível nos laboratórios comerciais. É usado apenas em pesquisa. A BTP, uma glicoproteína de baixo peso molecular livremente filtrada através da membrana

basal glomerular e com eliminação não renal mínima, constitui um marcador ideal para TFG. A BTP demonstrou ser um marcador mais sensível da TFG do que a creatinina em pacientes com doença renal crônica, em receptores de transplante renal e em crianças
- Valores de referência: 0,40 a 0,74 mg/ℓ.

❑ **Uso**
- Marcador alternativo para TFG em crianças, bem como no DM e em várias doenças renais
- O diagnóstico precoce de fístulas com vazamento de LCS é um marcador acurado de extravasamento do LCS (rinorreia por LCS)

❑ **Limitações**
- Pacientes com insuficiência renal e meningite bacteriana apresentam níveis séricos aumentados e níveis LCS diminuídos
- Não se dispõe de nenhum valor de porte bem definido e acurado que constitui um im-portante determinante de significado diagnóstico.

Leitura sugerida

Pöge U, Gerhardt TM, Stoffel-Wagner B *et al*. β-Trace protein is an alternative marker for GFR in renal transplantation patients. *Clin Chem*. 2005; 51:1531.

PROTEÍNA, LÍQUIDO CEREBROSPINAL

❑ **Definição**
- A concentração de proteína do LCS constitui um dos indicadores mais sensíveis de pa-tologia dentro do SNC
- Valores de referência: 15 a 45 mg/dℓ.

❑ **Uso**
- Para detectar um aumento da permeabilidade da barreira hematencefálica às proteínas plasmáticas
- Para detectar a produção intratecal aumentada de imunoglobulinas.

❑ **Interpretação**

Valores elevados
- Meningite bacteriana
- Tumor cerebral
- Abscesso cerebral
- Meningite asséptica
- Esclerose múltipla
- Hemorragia cerebral
- Epilepsia
- Alcoolismo agudo
- Neurossífilis

Valores diminuídos
- Punção lombar repetida ou extravasamento crônico, em que ocorre perda de LCS em uma taxa maior do que o normal
- Algumas crianças entre 6 meses e 2 anos de idade
- Intoxicação hídrica aguda

- Minoria de pacientes com hipertensão intracraniana idiopática.

❑ Limitações

- Os níveis de proteína do LCS não caem na hipoproteinemia
- Os valores de referência dependem ligeiramente da técnica e variam de laboratório para laboratório
- São observadas quantidades excessivas de proteínas do LCS na síndrome de Froin, em amostras coaguladas, na xantocromia ou na presença de sangue livre
- Em recém-nascidos prematuros, valores de > 130 mg/dℓ podem ser observados em certas ocasiões.

PROTEÍNAS SÉRICAS, ELETROFORESE/IMUNOFIXAÇÃO DAS

❑ Definição

- A eletroforese das proteínas séricas (EPS) é um método de separação física das moléculas de proteína, com base em sua carga. Alterações que ocorrem tanto na qualidade quanto na natureza das proteínas, quando determinadas pela EPS, possibilitam ao médico detectar e monitorar vários estados fisiopatológicos. A EPS, ampliada por procedimentos de acompanhamento, como quantificação das proteínas e imunofixação (IF), fornece a melhor ferramenta para triagem geral do estado de saúde no ser humano. As gamopatias monoclonais compreendem um grupo de distúrbios caracterizados pela proliferação de um único clone de plasmócitos, o qual produz uma proteína imunologicamente homogênea, que costuma ser designada como paraproteína ou proteína monoclonal (proteína M). A EPS é habitualmente realizada por eletroforese em gel de agarose ou pelo método eletroforético de zona capilar. Trata-se do método recomendado para a detecção de proteína M. Quando detectada, a proteína M pode ser então quantificada por meio de um traçado densitométrico do gel. Nas metodologias eletroforéticas (agarose ou de zona capilar), as proteínas são classificadas pela sua posição final, uma vez concluída a eletroforese, em cinco regiões gerais: albumina, alfa-1, alfa-2, beta e gama. As várias classes de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) exibem habitualmente mobilidade gama e ocupam a maior parte da região gama; entretanto, podem ser também encontradas nas regiões beta-gama e beta e, em certas ocasiões, podem estender-se na área da alfa-2-globulina
- Outros nomes: eletroforese das proteínas séricas (EFPS)
- Valores de referência:
  - ▼ EPS:
- Albumina: 3,5 a 5,0 g/dl
    - Alfa-1 globulina: 0,1 a 0,3 g/dl
    - Alfa-2 globulina: 0,5 a 1,0 g/dl
    - Betaglobulina: 0,5 a 0,9 g/dl
    - Gamaglobulina: 0,6 a 1,4 g/dl
  - ▼ IF: nenhuma proteína monoclonal detectada.

❑ Uso

- Monitoramento de pacientes com gamopatias monoclonais
- Diagnóstico de gamopatias monoclonais, quando usada em associação à imunofixação
- Exame complementar no diagnóstico de doença hepática, hipogamaglobulinemias e hipergamaglobulinemias, estados inflamatórios, neoplasias, doença renal e distúrbios GI
- A EPS também deve ser considerada em todo paciente com níveis séricos elevados de proteínas totais ou sinais e sintomas inexplicáveis, sugestivos da presença de distúrbio de plasmócitos. Incluem qualquer um ou mais dos seguintes:
  - ▼ Elevação da VHS ou viscosidade do soro

- Anemia inexplicada, dor lombar, fraqueza ou fadiga
- Osteopenia, lesões osteolíticas ou fraturas espontâneas
- Insuficiência renal com sedimento urinário discreto
- Proteinúria maciça em paciente com mais de 40 anos de idade
- Hipercalcemia
- Hipergamaglobulinemia
- Deficiência de imunoglobulina
- Proteinúria de Bence-Jones
- Neuropatia periférica inexplicada
- Infecções recorrentes.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Albumina
    - Habitualmente em pacientes hospitalizados, hemoconcentração, perfusão de albumina
    - Indivíduos normais: nenhum significado clínico
    - Bisalbuminemia (banda dupla), permanente
    - Bisalbuminemia, adquirida, transitória
        - Antibióticos betalactâmicos em altas doses (formação de complexos)
        - Hiperbilirrubinemia (icterícia, complexada com bilirrubina)
        - Azotemia (ureia e outros compostos N no sangue)
        - Pancreatite, fístulas pancreáticas ou ascite (lise da albumina por enzimas pancreáticas)
- Alfa-1 globulina
    - Distúrbios inflamatórios agudos
    - Alcoolismo grave
    - Alguns distúrbios hepáticos
    - Bandas duplas (fenótipos AAT)
- Alfa-2 globulina
    - Síndromes inflamatórias
    - Síndrome nefrótica
    - Estimulação estrogênica aumentada
    - Bandas duplas nas seguintes condições:
        - Fenótipos de haptoglobina (Hp) (sem significado clínico)
        - Hemólise (complexo Hb-Hp)
        - Betalipoproteínas de migração anormal (amostras velhas)
- Betaglobulina
    - Hiperlipoproteinemias primária e secundária
    - Anemia ferropriva
    - Estrogênio, gravidez ou esteroides anabolizantes
    - Comigração com transferrina, Hb (em excesso à quantidade ligada nos complexos Hb-Hp)
    - Inflamação aguda (fase mais tardia)
    - Imunoglobulinas monoclonais (presença frequente de IgA)
    - Bandas duplas
        - Fenótipos de transferrina (diferentes graus de sialação)

- Alcoólicos

- Gamaglobulina
  - Gamopatia policlonal: infecções subagudas, crônicas (AIDS, infecções hepáticas, doença hepática crônica associada à ponte de betagama, distúrbios autoimunes)
  - Banda estreita: componente monoclonal, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, fibrinogênio, PCR
  - Duas bandas estreitas:
    - Gamopatias biclonais ou duplas
- Maiores que duas bandas: hipergamaglobulinemia oligoclonal (presente em baixa concentração, transitória, resultando em processos policlonais); autoimune, infecções virais, bacterianas, parasitárias; restauração da síntese de imunoglobulinas dos imunossupressores, 15% do normal (sem significado clínico).

Valores diminuídos

- Albumina
  - Analbuminemia congênita
  - Deficiência nutricional
  - Síntese diminuída
  - Insuficiência hepatocelular, lesão hepática (cirrose, hepatite)
  - Perda orgânica, tecidual
  - Urinária (síndrome nefrótica), cutânea (queimaduras excessivas), excreção urinária na gravidez
  - Hipercatabolismo
  - Distúrbios endócrinos (tireotoxicose, síndrome de Cushing)
- Alfa-1-globulina
  - Insuficiência hepatocelular
  - Desnutrição, perda de proteína
  - Deficiência congênita de AAT
  - Doença de Tangier
- Alfa-2-globulina
  - Deficiência hereditária de fenótipos Hp
  - Deficiência nutricional, insuficiência hepatocelular, perda de proteína, hemólise intravascular (diminuição da Hp)
  - Pancreatite
- Betaglobulina
  - Doença hepática ou renal crônica
  - Hipo-betalipoproteinemias
  - Lesões térmicas
  - Inflamação aguda
  - Deficiência de IgA
  - O C3 sofre degradação e, por fim, desaparece em amostras velhas
- Gamaglobulina
  - Fisiológica (recém-nascido)
  - Imunodeficiências, induzidas (esteroides, imunossupressores, quimioterapia, radio-terapia)
  - Síntese suprimida causada por gamopatias monoclonais (mieloma múltiplo, doença das cadeias leves, amiloidose)
  - Linfomas, leucemias.

❑ Limitações

- A presença de uma proteína monoclonal circulante pode interferir em um ou mais exa-mes laboratoriais realizados em analisadores automáticos com base em líquido, precipitando durante a análise ou em virtude de suas propriedades específicas de ligação
- Uma pequena proteína M pode estar presente, mesmo quando os valores quantitativos das imunoglobulinas, os componentes beta e gama na EFPS e as concentrações séricas de proteínas totais encontram-se dentro dos limites normais
- O fibrinogênio (no plasma) é visualizado como uma banda distinta entre as regiões de mobilidade beta e gama. É indistinguível de uma proteína M; a adição de trombina à amostra produz um coágulo se houver fibrinogênio. A presença de fibrinogênio é estabelecida se a banda distinta não for mais detectada quando a eletroforese for repetida após a adição de trombina
- Complexos de Hb-Hp secundários à hemólise podem aparecer como uma grande banda na região da alfa-2-globulina
- Concentrações elevadas de transferrina em pacientes com anemia ferropriva podem produzir uma banda localizada na região beta
- A síndrome nefrótica está frequentemente associada a um aumento das bandas alfa-2 e beta, que podem ser confundidas com uma proteína M. As concentrações séricas de albumina e de gamaglobulina estão habitualmente reduzidas nesse contexto
- Elevações inespecíficas dos reagentes de fase aguda ou certas hiperlipoproteinemias po-dem resultar em aumentos nas bandas alfa-1
- A IF sérica é mais sensível do que a EPS e também determina o tipo de cadeia pesada e cadeia leve da proteína monoclonal. Entretanto, ao contrário da EPS, a IF não fornece uma estimativa quantitativa da proteína M (ou seja, a sua concentração sérica) e, portanto, deve ser realizada em combinação com a eletroforese.

PROTEÍNAS, URINA, ELETROFORESE/IMUNOFIXAÇÃO DAS

❑ Definição

- A eletroforese das proteínas urinárias (EFPU) é análoga à eletroforese das proteínas séricas e é usada para detectar proteínas monoclonais (M) na urina por um método eletroforético. É necessária uma coleta de urina de 24 h para determinação da quantidade total de proteína excretada na urina por dia. A quantidade de proteína M excretada é determinada pela medição do tamanho (porcentagem) do pico M do traçado do densidômetro e sua multiplicação pela excreção urinária total de proteína em 24 h. A quantidade de proteína pode ser expressa em mg/dℓ ou mg/ℓ, porém é muito mais útil expressar a proteína M em g/24 h, devido à ampla variabilidade do volume diário de urina. Na EFPU, a proteína M é visualizada como uma banda localizada densa em aga-rose ou como pico estreito e alto no traçado do densitômetro. Em geral, a quantidade de proteína monoclonal urinária correlaciona-se diretamente com o tamanho da carga de plasmócitos, contanto que a função renal esteja relativamente normal. Outro nome: teste para proteínas de Bence-Jones
- Valores de referência: negativo ou sem detecção de cadeias leves livres monoclonais.

❑ Uso

- Em todos os pacientes com diagnóstico de discrasia de plasmócitos, deve-se obter uma EFPU (e imunofixação) basal com amostra de urina de 24 h. Esse exame é essencial para a detecção da presença de concentrações potencialmente nefrotóxicas de cadeias leves urinárias
- A EFPU é subsequentemente necessária para detectar a progressão e para monitorar a resposta ao tratamento em pacientes que apresentam proteínas monoclonais urinárias em condições basais
- A EFPU (e imunofixação) também tem sido usada como teste de triagem padrão para pacientes com

suspeita clínica de distúrbio proliferativo de plasmócitos monoclonal, como mieloma ou amiloidose primária. A determinação do nível sérico das cadeias leves livres pode ser usada como método alternativo

- A determinação quantitativa da proteína M mostra-se útil na resposta à quimioterapia ou progressão da doença.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Vários estados de proteinúria
- Distúrbios proliferativos de plasmócitos monoclonais, como mieloma ou amiloidose pri-mária.

❑ Limitações

- A amostra de urina de 24 h não exige nenhum conservante e pode ser mantida em tem-peratura ambiente durante a coleta
- A imunofixação deve ser realizada nesses pacientes se o exame de urina de rotina for negativo para proteína, se a concentração de proteínas da urina de 24 h estiver dentro dos limites normais, e quando a eletroforese de uma amostra de urina concentrada não revela nenhum pico de globulina
- Caso o paciente tenha síndrome nefrótica, a presença de uma cadeia leve monoclonal sugere fortemente amiloidose primária (AL) ou doença de depósito de cadeias leves em quase todas as situações.

RAZÃO DE LIGAÇÃO DO HORMÔNIO TIREÓIDEO (THBR)

❑ Definição

- Os valores da THBR podem ser calculados de acordo com a seguinte equação proposta pelo Comitee on Nomenclature of the Thyroid Association.

$$\text{THBR (ITL)} = \frac{\text{Valor de } T_4\ (\mu g/d\ell) \times \text{Captação pela tireoide (\%)}}{\text{Mediana do intervalo de referência (\%)*}}$$

- Ver Tabela 16.77.
- Valores de referência: 5,93 a 13,13 μg/dℓ.

Tabela 16.77 Índice de tiroxina livre em várias condições.

Condição	T_3	T_4	Índice de tiroxina livre (T_7) (Captação de $T_3 \times T_4$)
Normal			
Faixa	24 a 36	4 a 11	96 a 396
Média	31	7	217
Hipotireoidismo	22	3	66
Hipertireoidismo	38	12	456
Gravidez, uso de estrogênio (especialmente anovulatórios orais)	20	12	240

❑ Uso

- Esse produto calculado possibilita a correção de resultados errôneos das determinações da T_3 e T_4 ocasionados por condições que alteram a concentração da proteína de ligação da tiroxina (p. ex., gravidez,

estrogênios, anovulatórios orais).

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipertireoidismo
- Estados com diminuição da TBG (p. ex., tratamento com androgênios, doença hepática crônica), perda de proteína ou TBG geneticamente baixa.

Valores diminuídos

- Hipotireoidismo
- Estados com aumento da TBG (p. ex., tratamento com estrogênio, gravidez, hepatite aguda, TBG geneticamente alta).

❑ Limitações

- Valores de concordância da T4 e THBR sugerem alteração da função da tireoide
- Uma variância discordante sugere alteração primária da TBG no estado eutireóideo (p. ex., gravidez).

RAZÃO UREIA:CREATININA

❑ Definição e uso

- A razão ureia:creatinina é usada para diferenciar a azotemia pré-renal e pós-renal da azotemia renal. Em virtude de sua considerável variabilidade, deve ser usada apenas como guia aproximado
- Valores de referência (faixa habitual para a maioria das pessoas com dieta normal: 12 a 16).

❑ Interpretação

Razão elevada (> 10:1) com creatinina normal

- Azotemia pré-renal (p. ex., insuficiência cardíaca, depleção de sal, desidratação, perda sanguínea), devido à diminuição da TFG
- Estados catabólicos com degradação tecidual aumentada
- Hemorragia GI; foi relatado que uma razão de ≥ 36 distingue a hemorragia GI alta da hemorragia baixa em pacientes com aspirado gástrico negativo
- Aporte elevado de proteína
- Comprometimento da função renal juntamente com
  - Aporte ou produção de proteínas ou degradação tecidual excessivos (p. ex., sangramento GI, tireotoxicose, infecção, síndrome de Cushing, dieta hiperproteica, cirurgia, queimaduras, caquexia, febre alta)
  - Reabsorção urinária (p. ex., ureterocolostomia)
  - Pacientes com massa muscular reduzida (produção subnormal de creatinina)
- Certos fármacos (p. ex., tetraciclina, glicocorticoides)
- Aumento seletivo da ureia plasmática (azotemia induzida por diuréticos) durante a ad-ministração de diuréticos de alça.

Razão elevada (> 10:1) com creatinina elevada

- Azotemia pós-renal (a ureia sanguínea aumenta desproporcionalmente mais do que a creatinina) (p. ex., uropatia obstrutiva)
- Azotemia pré-renal superposta à doença renal.

Razão diminuída (< 10:1) com diminuição da ureia sanguínea

- Necrose tubular aguda
- Dieta hipoproteica, inanição, doença hepática grave e outras causas de síntese diminuída de ureia
- Diálise repetida (a ureia, mais do que a creatinina, difunde-se para fora do líquido extracelular)
- Deficiência hereditária de enzimas do ciclo da ureia (p. ex., hiperamonemias – a ureia está praticamente ausente no sangue)
- SIHAD (devido à secreção tubular de ureia)
- Gravidez.

Razão diminuída (< 10:1) com elevação da creatinina

- Terapia com fenacemida (que acelera a conversão da creatina em creatinina)
- Rabdomiólise (liberação da creatinina muscular)
- Pacientes com massa muscular desenvolvida que apresentam insuficiência renal.

❑ Limitações

- CAD (o acetoacetato provoca uma falsa elevação da creatinina com o uso de certas metodologias, resultando em razão normal ou diminuída, quando a desidratação deve produzir uma razão elevada)
- Terapia com cefalosporinas (que interfere na determinação da creatinina).

RESISTÊNCIA À PROTEÍNA C ATIVADA (RPCA)

❑ Definição

- A RPCA reflete a resistência do fator V ativado à proteólise pela proteína C ativada (PCA). Noventa e cinco por cento dos casos de RPCA decorrem do fator V de Leiden, uma mutação genética do fator V que predispõe ao tromboembolismo venoso (risco 5 a 10 vezes maior nos heterozigotos e 50 a 100 vezes maior nos portadores homozigotos). Os 5% remanescentes são encontrados durante a gravidez, quando houver neoplasia maligna e na síndrome do anticorpo antifosfolipídio. As razões são obtidas a partir de TTP modificado ou, mais recentemente, pela ativação da proteína C com veneno de Agkistrodon contortrix, usando o veneno da víbora de Russell diluído como reagente de coagulação. O teste é realizado com adição de PCA; nos indivíduos normais, observa-se um prolongamento, devido à geração tardia de fibrina quando ocorre lise do fator V; na ausência de PCA, quando o fator V permanece intacto, não há prolongamento. Pacientes com RPCA apresentam menor prolongamento do tempo de coagulação quando houver mais PCA do que controles
- Valor normal: > 1,8.

❑ Uso

- A RPCA é um dos exames recomendados para pesquisar a etiologia da trombofilia ve-nosa. A forma congênita, o fator V de Leiden, é observada em 5% dos indivíduos de ori-gem europeia e em uma alta proporção de pacientes com tromboembolismo venoso não provocado. Está praticamente ausente em pacientes de ancestralidade africana pura.

❑ Limitações

- Níveis de proteína C < 50% e a anticoagulação inicial com antagonistas da vitamina K podem fornecer razões falsamente baixas. Nessas situações, recomenda-se o teste genético para o fator V de Leiden. A RPCA é válida como ensaio em pacientes estabilizados com antagonistas da vitamina K ou heparina
- O teste é inválido em amostras coaguladas, bem como em amostras lipêmicas, hemolisa-das ou ictéricas. O teste também é inválido se o sangue for coletado com anticoagulante inadequado, ou se os tubos não forem corretamente preenchidos.

RETICULÓCITOS

❑ Definição

- Os reticulócitos são eritrócitos imaturos sem núcleos. A contagem de reticulócitos forne-ce uma estimativa da taxa de produção dos eritrócitos. Para visualizar o RNA semelhante a retículo e efetuar a contagem dos reticulócitos como grupo separado de eritrócitos, é necessário utilizar um corante especial. Os reticulócitos podem ser contados manualmente (ao microscópio) e expressos como porcentagem por 100 eritrócitos, ou com contadores automáticos
- Valores de referência: 0,3 a 2,3/100 eritrócitos com contadores automáticos. Entretanto, essa quantidade varia em certo grau na metodologia manual. A contagem absoluta de reticulócitos ou o índice de produção de reticulócitos são mais úteis do que a porcenta-gem, podendo ser calculados a partir dos dados hematológicos.

❑ Interpretação

Causas de resultado aumentado

- Reticulocitose. Aumento da produção de eritrócitos, mais pronunciado nas anemias he-molíticas ou durante a regeneração da medula óssea.

Causas de resultado diminuído

- Condições com hematopoese inadequada ou ineficaz, apesar da presença de anemia.

❑ Limitações

- As contagens manuais resultam em acentuada variabilidade, dependendo do técnico. Os contadores automáticos proporcionam uma melhor precisão. As inclusões eritrocitárias, além do retículo verdadeiro, podem aumentar falsamente a contagem de reticulócitos. São observados erros semelhantes na anemia falciforme e nas hemoglobinopatias falciforme/C.

RETRAÇÃO DO COÁGULO

A retração do coágulo não ocorre na ausência de plaquetas funcionais ou de fibrinogênio. Historicamente, foi o primeiro teste usado na descoberta da trombastenia, porém não é mais realizado.

SALICILATOS (ÁCIDO ACETILSALICÍLICO)*

❑ Definição

- Fármaco ácido, que é rapidamente metabolizado a um metabólito ativo, o salicilato; também conhecido como ácido acetilsalicílico (AAS). Incluído no ácido acetilsalicílico, salicilato sódico, óleo de gualtéria, metilsalicilato
- Faixa terapêutica normal (soro):
  - Uso analgésico/antipirético: < 60 μg/mℓ
  - Uso anti-inflamatório: 150 a 300 μg/mℓ.

❑ Uso

- O AAS e o salicilato exibem propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias; são utilizados no tratamento da AR
- O AAS também inibe a agregação plaquetária e, portanto, prolonga o tempo de sangramento.

❑ Interpretação

- Ver discussão sobre intoxicação por salicilatos no Capítulo 14.

❑ Limitações

- Requer um pedido específico para a realização do teste; não é habitualmente detectado em triagens de rotina:
  - Teste colorimétrico:
    - Limite de detecção: 40 a 50 μg/mℓ
    - Apropriado para sangue, soro, plasma, urina
    - Não recomendado para fins quantitativos, devido a interferências de metabólitos e constituintes do plasma
- Imunoensaio
  - Soro/plasma
  - Limite de quantificação: 50 μg/mℓ
  - Não usa sangue integral
  - Os anticoagulantes (heparina, citratos, oxalatos, EDTA) não interferem
  - Não se deve usar azida sódica nos tubos de coleta
  - A hemólise produz resultados falso-negativos
  - Concentrações de hemoglobina de > 100 mg/dℓ podem interferir
- Confirmação
  - Necessidade de pré-tratamento da amostra
  - Cromatografia gasosa: pode haver necessidade de derivatização
  - HPLC: técnica preferida para distinguir metabólitos
  - Limite de quantificação: 50 μg/mℓ.

SEDATIVO-HIPNÓTICOS

- Ver Alcoóis (Voláteis, Solventes), Benzodiazepínicos.

❑ Definição

- Esse grupo de fármacos compreende os que reduzem a tensão e a ansiedade, induzem calma (sedativos) ou sono (hipnóticos). Todos exercem efeitos depressores no SNC. Em-bora outros fármacos possam produzir efeitos semelhantes, a capacidade distinta desses fármacos é exercer seus efeitos sem alterar o humor ou reduzir a sensibilidade à dor
- Essa classe inclui etanol, hidrato de cloral, glutetimida etclorvinol, barbitúricos, benzo-diazepínicos, meprobamato, metaqualona, buspirona, zolpidem, zopiclona
- Faixa terapêutica (soro):
  - Hidrato de cloral (metabólito, tricloroetanol [TCE]): 2 a 12 μg/mℓ de soro
  - Etclorvinol: 2 a 8 μg/mℓ
  - Glutetimida: 1 a 5 μg/mℓ
  - Metaqualona: 1.000 a 4.000 ng/mℓ
  - Meprobamato: 5 a 25 μg/mℓ
  - Buspirona: 1 a 10 ng/mℓ
  - Zolpidem: 25 a 300 ng/mℓ
  - Zopiclona: 50 a 150 ng/mℓ
- Barbitúricos
  - De ação ultracurta (tiopental, metoexital) (aproximado): 40 μg/m ℓ (tiopental); 3 a 10 μg/m ℓ

(metoexital para anestesia cirúrgica)

    - De ação curta (pentobarbital, secobarbital): 0,5 a 2,0 μg/mℓ
    - De ação intermediária (amobarbital, butalbital, butabarbital): 1,0 a 5,0 μg/mℓ
    - De ação longa (fenobarbital): 5 a 15 μg/mℓ (sedativo-hipnótico); 15 a 40 μg/mℓ (anticonvulsivante).

❑ Uso

- Tratamento de transtornos do sono
- Redução da ansiedade.

❑ Limitações

Agentes específicos

- Hidrato de cloral etclorvinol, glutetimida, metaqualona (atualmente pouco usada nos EUA; é necessária solicitação específica para realização de teste)
    - Hidrato de cloral: medição do metabólito tricloroetanol (TCE) com cromatografia gasosa, CG/EM, CL/EM
    - Etclorvinol: teste colorido, cromatografia gasosa, CG/EM; medição do fármaco ori ginal
    - Glutetimida: cromatografia gasosa, CG/EM, cromatografia líquida, CL/EM; medição do fármaco original e metabólito ativo, a hidroxiglutetimida
    - Metaqualona: existe um teste de triagem por imunoensaio disponível para esse agente.
        - Analito-alvo – metaqualona
        - Concentração de corte (urina) – 300 ng/mℓ
        - Confirmação por cromatografia gasosa, CG/EM, cromatografia líquida, CL/EM: limite de quantificação: 50 a 200 ng/mℓ
- Meprobamato
    - Depressor mais antigo do SNC
    - Metabólito do relaxante muscular carisoprodol
    - Não existe nenhum teste de triagem disponível com base em imunoensaio
    - Prontamente extraído em ácido, líquido neutro – líquido ou extração em fase sólida: CG, CG/EM, cromatografia líquida, CL/EM; limite de quantificação: 500 a 1.000 ng/mℓ
- Buspirona
    - Agente ansiolítico mais recente
    - Não se dispõe de nenhum teste de triagem com base em imunoensaio
    - Extraída em líquido alcalino–líquido ou extração em fase sólida
    - CG/EM (SIM), devido à observação difícil de baixas concentrações no modo integral; CL/EM
    - O metabólito ativo 1-(2-pirimidinil)piperazina (1-PP) também pode ser dosado
    - Limite de quantificação: 1 ng/mℓ
- Zolpidem
    - Estruturalmente semelhante aos benzodiazepínicos
    - Não se dispõe de nenhum teste de triagem específico com base em imunoensaio para uso clínico (teste recentemente disponível para aplicação forense)
    - Prontamente extraído em líquido alcalino – líquido ou extração em fase sólida
    - Cromatografia gasosa, cromatografia líquida, CG/EM, CL/EM
    - Limite de quantificação: 10 a 50 ng/mℓ
- Zopiclona
    - Hipnótico mais recente
    - Não se dispõe atualmente de nenhum teste de triagem com base em imunoensaio para uso clínico

- ▼ Prontamente extraída em líquido neutro – líquido ou extração SPE
  - Instável em condições ácidas e básicas
  - Cromatografia gasosa, CG/EM, cromatografia líquida, CL/EM; pode sofrer degradação térmica, dependendo dos parâmetros operacionais da cromatografia gasosa, CG/EM
  - Limite de quantificação: 10 a 50 ng/mℓ.

SEROTONINA, SANGUE

❑ Definição

- A serotonina é uma indolamina sintetizada pelas células da mucosa intestinal. É arma-zenada e transportada pelas plaquetas, mas também é encontrada em muitos tecidos do corpo, incluindo o SNC. A serotonina atua como vasoconstritor e neurotransmissor, como estimulante da contração do músculo liso, liberação de prolactina e de GH e fun-ciona na hemocoagulação. Outros nomes: 5-hidroxitriptamina
- Valores de referência: 50 a 200 ng/mℓ.

❑ Uso

- Confirmar o diagnóstico de tumores carcinoides
- Exame complementar para os testes de 5-HIAA e cromogranina-A no acompanhamento de pacientes com tumores carcinoides.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Tumores carcinoides abdominais que metastatizam
- Síndrome do esvaziamento rápido
- Obstrução intestinal aguda
- Fibrose cística
- IAM e espru não tropical
- Carcinoma de pequenas células do pulmão
- Tumor das ilhotas pancreáticas
- Carcinoma medular da tireoide.

Valores diminuídos

- Síndrome de Down
- Depressão grave
- Doença de Parkinson
- Fenilcetonúria (tratada e não tratada)
- Insuficiência renal
- Teratomas.

❑ Limitações

- A serotonina sanguínea é muito instável
- As medicações passíveis de afetar as concentrações de serotonina incluem lítio, inibidores da MAO, metildopa, morfina e reserpina
- Em geral, os alimentos que contêm serotonina não interferem de modo significativo
- Podem ser observados aumentos discretos na obstrução intestinal aguda, IAM, fibrose cística, síndrome do esvaziamento rápido e espru não tropical.

SÓDIO

❑ Definição

- O sódio (Na), que é o principal cátion extracelular, exerce uma importante influência sobre a osmolalidade plasmática. Desempenha um papel central na manutenção da distribuição normal da água e pressão osmótica. As alterações no sódio sérico refletem, com mais frequência, alterações do equilíbrio hídrico, e não do equilíbrio do sódio. É ajustado pela secreção de hormônio antidiurético (HAD) e pelos receptores de sede para manter a osmolalidade e o volume do plasma. A aldosterona causa reabsorção tubular de sódio. O hormônio peptídio natriurético atrial diminui a reabsorção de sódio.

❑ Uso

- Diagnóstico e tratamento da desidratação e hiper-hidratação. Se o paciente não tiver recebido uma grande carga de sódio, a presença de hipernatremia sugere a necessidade de água, e valores de < 130 mmol/ℓ indicam hiper-hidratação
- Equilíbrio eletrolítico, acidobásico; equilíbrio hídrico; intoxicação hídrica
- Valores de referência: 135 a 145 mmol/ℓ
- Valores críticos: < 121 ou > 158 mmol/l.

Valores elevados

- Condições associadas a uma perda de água maior que a perda de sal pela pele, pulmões, trato GI e rins
- Desidratação – aporte inadequado de líquido para reposição das perdas de líquido pela derme, vias respiratórias ou trato GI
- Causas GI: vômitos ou diarreia
- Causas cutâneas: queimaduras ou sudorese excessiva
- Fármacos: infusão de sais de sódio hipertônicos, solução salina hipertônica, Na-bicar-bonato; diálise hipertônica
- Hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing – causas raras
- Diabetes insípido (DI)
- Pós-traumáticos: causados por tumores, cistos, histiocitose, TB, sarcoidose
- Idiopáticos: causados por aneurismas, meningite, encefalite, síndrome de Guillain-Barre
- Insuficiência renal e outras causas renais: diuréticos de alça, diurese osmótica (glicose, ureia, manitol), diurese pós-obstrutiva, fase poliúrica da necrose tubular aguda, doença renal intrínseca.

Valores diminuídos

- Hiponatremia (definida como a presença de nível sérico de sódio < 135 mmol/ℓ após exclusão de pseudo-hiponatremia). Pode ser classificada em três tipos, dependendo do estado do líquido extracelular (LEC)
  - Hiponatremia hipovolêmica (redução do LEC)
    - Perda renal de Na e água: causada pelo uso de diuréticos, nefropatia com perda de sal, perda cerebral de sal, insuficiência suprarrenal, acidose tubular renal
    - Perda extrarrenal de Na e água com conservação renal: causada por queimaduras, perda GI, pancreatite, obstrução intestinal, perda de sangue
  - Hiponatremia hipervolêmica (expansão do LEC e do LIC, porém redução do volume sanguíneo arterial efetivo): causada por ICC, cirrose, síndrome nefrótica
  - Hiponatremia euvolêmica (expansão do LEC e do LIC sem edema): causada pelo uso de diuréticos tiazídicos, hipotireoidismo, insuficiência suprarrenal, secreção na SIHAD.

❑ Limitações e interferências

- Os níveis plasmáticos de Na dependem, em grande parte, do aporte e da excreção de água e, em menor grau, da regulação renal de Na

- As determinações dos níveis sanguíneos de sódio e potássio não são úteis no diagnóstico nem para estimativa das perdas iônicas efetivas, porém são efetuadas para monitorar alterações do sódio e do potássio durante a terapia
- Hiperglicemia: o sódio sérico diminui em 1,7 mmol/ℓ para cada aumento de 100 mg/dℓ da glicose sérica
- Hiperlipidemia e hiperproteinemia, que causam resultados espúrios apenas com a foto-metria de chama, mas não com técnicas de eletrodos iônicos específicos para medição do sódio
- Pseudo-hiponatremia causada pelo "efeito de exclusão de água" observado em medições por ISE (eletrodo seletivo de íons), devido à diluição das amostras e transfusão de hemoderivados e devido à infusão de imunoglobulinas IV.

SÓDIO, URINA

❑ Definição

- As determinações do sódio urinário são habitualmente realizadas para detectar ou confirmar a presença de condições que afetam os líquidos corporais (p. ex., desidratação, vômitos e diarreia) ou distúrbios dos rins ou das glândulas suprarrenais
- Valores de referência:
  - ▼ Urina de 24 h:
    - Sexo masculino:
      - Menos de 10 anos: 41 a 115 mmol/dia
      - 10 a 14 anos: 63 a 177 mmol/dia
      - Mais de 14 anos: 40 a 120 mmol/dia
    - Sexo feminino:
      - Menos de 10 anos: 20 a 69 mmol/dia
      - 10 a 14 anos: 48 a 168 mmol/dia
      - Mais de 14 anos: 27 a 287 mmol/dia
  - ▼ Urina aleatória:
    - Homem: 23 a 229 mmol/g de creatinina
    - Mulher: 26 a 297 mmol/g de creatinina.

❑ Uso

- Depleção de volume: para determinar a via da perda de sódio. Uma baixa excreção uri-nária de sódio indica perda extrarrenal, enquanto valores elevados indicam perda renal de sal ou insuficiência suprarrenal
- Diagnóstico diferencial da insuficiência renal aguda: os valores elevados são compatíveis com necrose tubular aguda
- Na hiponatremia, os baixos níveis urinários de sódio indicam retenção renal ávida de sódio, que pode ser atribuível a uma grave depleção de volume ou a estados de retenção de sódio observados na cirrose, na síndrome nefrótica e na ICC. Quando a hiponatremia está associada à excreção urinária de sódio igual ou maior que o aporte nutricional de sódio, existe a probabilidade de SIHAD.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Desidratação
- Intoxicação por salicilatos
- Insuficiência adrenocortical
- Acidose diabética

- Administração de diuréticos mercuriais e tiazídicos
- Administração de cloreto de amônio
- Acidose tubular renal (observa-se uma excreção de < 15 mmol/ℓ na acidose pré-renal)
- Insuficiência renal crônica
- SIHAD de etiologia diferente
- Qualquer forma de alcalose ou urina alcalina.

Valores diminuídos

- Insuficiência renal aguda
- Enfisema pulmonar
- ICC
- Sudorese excessiva
- Diarreia
- Obstrução pilórica
- Má absorção
- Aldosteronismo primário
- Retenção pré-menstrual de sódio e de água
- Oligúria aguda e azotemia pré-renal.

❑ Limitações

- Existem grandes variações diurnas nos níveis urinários de sódio. A taxa de excreção à noite corresponde a um quinto da taxa máxima durante o dia
- Os níveis dependem altamente do consumo nutricional e do estado de hidratação.

SUBSTÂNCIA DE INIBIÇÃO MÜLLERIANA

❑ Definição

- A principal função da substância de inibição mülleriana (MIS) consiste em iniciar a re-gressão das estruturas müllerianas nos meninos como parte do desenvolvimento sexual normal. É secretada pelas células de Sertoli dos testículos durante a embriogênese do feto do sexo masculino. A MIS também é expressa pelas células da granulosa do ovário durante os anos férteis e controla os folículos primários ao inibir o desenvolvimento folicular excessivo pelo FSH. Outros nomes: hormônio antimülleriano, hormônio inibidor mülleriano
- Valores de referência: ver Tabela 16.78.

Tabela 16.78 Valores de referência para a substância de inibição mülleriana.

Idade	Faixa (ng/mℓ)
Sexo masculino	
0 a 13 dias	15,5 a 48,7
14 dias a 11 meses	39,1 a 91,1
12 meses a 6 anos	48,0 a 83,2
7 a 8 anos	33,8 a 60,2
9 anos até a idade adulta	3,0 a 5,4
Sexo feminino	

0 a 8 anos	0,0 a 7,1
9 anos até a idade adulta	0,0 a 6,9

❑ **Uso**

- Trata-se de um marcador específico e sensível de tecido testicular em meninos com crip-torquidia
- Quando medidos isoladamente ou seguidamente com a determinação da testosterona estimulada pela hCG, os níveis de MIS podem ser usados para orientar o tratamento desses pacientes
- Avaliação da existência de tecido testicular funcionante em recém-nascidos/ℓactentes e crianças com genitália ambígua
- Detecção precoce de recidiva em pacientes com tumores de células da granulosa
- Investigação de OPC e insuficiência ovariana prematura
- Avaliação da reserva ovariana.

❑ **Interpretação**

Valores elevados

- SOPC (síndrome dos ovários policísticos).

Valores diminuídos

- Anorquia
- Testículo anormal ou ausência de testículo
- Pseudo-hermafroditismo
- Síndrome dos ductos müllerianos persistentes, apesar da existência de testículos estru-turalmente normais.

❑ **Limitações**

- Em comparação com mulheres brancas, os níveis médios de MIS foram mais baixos entre mulheres negras (25,2% mais baixos) e hispânicas (24,6% mais baixos)
- As mulheres na menopausa ou aquelas com insuficiência ovariana prematura apresentam níveis muito baixos
- Não é um teste bem padronizado e não é específico para neoplasia maligna. A interpre-tação precisa ser feita em associação com os sinais/sintomas clínicos.

T_3 REVERSA (RT_3), TRI-IODOTIRONINA REVERSA

❑ **Definição**

- Isômero hormonalmente inativo da T3
- Valores de referência:
  - ▼ Nascimento até 6 dias: 600 a 2.500 pg/mℓ
- ≥ 7 dias: 90 a 350 pg/mℓ.

❑ **Uso**

- Para distinguir os pacientes "enfermos tireóideos" com baixo nível de T3 (habitualmente elevada) do hipotireoidismo verdadeiro.

❑ **Interpretação**

Valores elevados

- Doença não tireóidea grave, exceto em alguns distúrbios hepáticos, HIV, insuficiência renal
- Habitualmente no hipertireoidismo e aumento dos níveis séricos de TBG.

Valores diminuídos

- Frequentemente no hipotireoidismo, porém havendo superposição com os valores de referência.

❑ Limitações

- Em certas ocasiões, a determinação é valiosa em pacientes internados para diferenciar uma doença não tireóidea do hipotireoidismo central. Os níveis são mais baixos no hipotireoidismo central, devido à baixa produção de T_4. Em pacientes com hipotireoidismo discreto, os níveis de rT_3 podem estar normais ou até mesmo discretamente mais altos, limitando a sua utilidade.

TEMPO DE COAGULAÇÃO ATIVADO

❑ Definição

- O tempo de coagulação ativado (ACT) é um tempo de coagulação *point-of-care* (POC) padronizado. É realizado por instrumentos automatizados bem calibrados, como o Me-dtronic Automated Coagulation Timer (ACT). O ACT deve ser estabelecido em cada área de teste POC após indução de anestesia e incisão do tórax para cirurgia de *bypass* cardiopulmonar, visto que a anestesia e a cirurgia o reduzem. O ACT também pode variar discretamente com o número de lote do cartucho de controle
- Valores de referência na ausência de heparina (com coagulômetro Medtronic): 74 a 125 s.

❑ Uso

- O ACT é a medida mais amplamente usada de anticoagulação com heparina (e neutra-lização da heparina com protamina) durante a circulação extracorpórea. Após a dose inicial de heparina, o ACT é mantido em > 275 s para procedimentos coronarianos sem bomba e por < 350 s para procedimentos com bomba pela administração periódica de heparina.

❑ Interpretação

- Existe alguma controvérsia quanto ao fato de o monitoramento da heparinização ex-clusivamente pelo ACT assegurar doses ideais de heparina e protamina. Foi constatada uma fraca correlação entre o ACT e as determinações da heparina com o uso de ensaios anti-Xa. Entretanto, a experiência mostrou que a instituição da anticoagulação e monitoramento sob orientação do ACT e reversão melhora a hemostasia, limita a perda de sangue e reduz a necessidade de transfusões.

❑ Limitações

- A resposta do ACT à heparina varia entre indivíduos e com a potência da heparina
- É preciso excluir a presença de coagulopatias subjacentes (deficiência de antitrombina III, deficiência de fatores da coagulação, coagulação intravascular disseminada)
- Os medicamentos que inibem a função plaquetária (ácido acetilsalicílico, AINE) podem afetar o ACT
- É preciso evitar erros pré-analíticos (diluição ou contaminação da amostra com hepari-na, ativação do sangue). É especialmente importante evitar o uso de amostras contaminadas por lavagens com heparina.

TEMPO DE PROTROMBINA E RAZÃO NORMALIZADA INTERNACIONAL (RNI)

❑ Definição

- O TP avalia a atividade de coagulação das vias extrínseca e comum da coagulação
- A tromboplastina tecidual (fator tecidual) é usada como potente ativador do sistema da coagulação quando houver cálcio adicionado. Na atualidade, o fator tecidual recombinante é utilizado na maioria dos reagentes comerciais. A potência do fator tecidual explica a rapidez da coagulação (em segundos) no ensaio
- Valores de referência:

- TP: 9,6 a 12,4 s (podem variar ligeiramente de um laboratório para outro)
- RNI: razão de 1,0 (permanece constante, independentemente do equipamento ou reagente empregado).

❑ Uso

- Avaliação de distúrbios da coagulação que podem envolver o mecanismo da coagulação extrínseca (fator VII) e a via comum (fatores II, V, X e fibrinogênio). Nessas situações, o TTP deve ser solicitado juntamente com o TP. O TP não é sensível para fatores da co-agulação se estiverem moderadamente diminuídos (> 30%). Além disso, não é sensível para anormalidades dos fatores envolvidos na via da coagulação intrínseca (fatores XII, XI, IX e VIII) ou nas deficiências de proteínas C ou S
- Avaliação da função hepática, refletindo anormalidades dos fatores VII, II, X e V (mas não do fator VIII)
- Para monitoramento da terapia anticoagulante oral a longo prazo com cumarínicos e derivados da indanediona. O TP está mais prolongado do que o TTP e de modo mais consistente. O fator V não é afetado pelos anticoagulantes orais, porém pode diminuir quando houver doença hepática
- O RNI constitui o método preferido para monitoramento de pacientes submetidos a terapia com antagonistas da vitamina K. Para todas as outras aplicações, o uso do TP é incentivado em lugar do RNI. A faixa recomendada de RNI na maioria das indicações para anticoagulantes orais é de 2 a 3, ou de 2,5 a 3,5 para pacientes com valvas cardíacas mecânicas.

❑ Interpretação

- Um prolongamento acentuado do TP na doença hepática indica doença avançada
- Uma elevação pronunciada do RNI em pacientes em uso de antagonistas da vitamina K constitui um marcador de anticoagulação excessiva, exigindo ação imediata. Em contra-partida, um RNI abaixo de 2,0 reflete uma anticoagulação insuficiente
- O TP e o TTP anormais combinados são encontrados em duas circunstâncias:
  - Clínica: administração de anticoagulantes orais, coagulação intravascular disseminada, doença hepática, deficiência de vitamina K, transfusões maciças
  - Anormalidades dos fatores da coagulação: disfibrinogenemias; defeitos dos fatores C, X e II.

❑ Limitações

- Erros pré-analíticos:
  - Amostras parcialmente coaguladas, devido à mistura inadequada com o anticoagulante (citrato de sódio 3,2, conforme apresentado em tubos a vácuo de tampa azul pelo fabricante)
  - Preenchimento excessivo ou insuficiente dos tubos, alterando a relação entre sangue (9 partes) e anticoagulante (1 parte)
- Erros analíticos: o plasma hemolisado, lipêmico ou ictérico pode interferir nos instrumentos de medição fotelétricos (pode ser necessário repetir o ensaio em um instrumento de medição mecânica de coágulo).

TEMPO DE REPTILASE (RT)

❑ Definição

- O RT mede a conversão do fibrinogênio em fibrina quando adicionado ao plasma. O reagente é uma enzima semelhante à trombina, derivada do veneno de *Bothrops atrox*. Não é afetado pela heparina nem pela hirudina
- Valores de referência: < 20 s.

❑ Uso

- Um RT anormal indica a existência de alguma anormalidade do fibrinogênio, enquanto o RT normal sugere heparina ou hirudina como causa de tempo de trombina anormal

- O RT avalia o prolongamento do TTP quando há suspeita de contaminação com hepa-rina ou hirudina
- Exclui também a disfibrinogenemia.

❑ **Interpretação**

- *Causas de resultados aumentados*
- Hipofibrinogenemia ou disfibrinogenemia
- Prolongamento discreto quando houver produtos de degradação da fibrina, conforme observado na coagulação intravascular disseminada grave ou na fibrinólise patológica.

❑ **Limitações**

- Pré-analíticas: sangue parcialmente coagulado ou sangue hemolisado, enchimento ou armazenamento inadequados dos tubos de ensaio, amostras coletadas em tubos impróprios
- Amostras lipêmicas e ictéricas.

TEMPO DE SANGRAMENTO (TS)

❑ **Definição**

- O TS é uma prova funcional de hemostasia primária (plaquetas e pequenos vasos), que hoje em dia é raramente realizada (ver limitações, adiante)
- Valores de referência: 4 a 7 min (ligeiramente mais prolongado em mulheres).

❑ **Uso**

- O método de Ivy, modificado por Mielke, que utiliza um modelo comercialmente dispo-nível, constitui a melhor maneira padronizada de realizar o TS. Um manguito de pressão arterial é colocado no braço e insuflado até 40 mmHg; duas pequenas incisões são efetuadas na pele através do modelo, na superfície volar do antebraço, e a interrupção do sangramento é contada a cada 30 s
- O TS pode ser usado quando não se dispõe de equipamento padronizado melhor para:
  - ▼ A avaliação de pacientes com suspeita de diagnóstico de defeito plaquetário ou de doença de von Willebrand. Observe a extrema variabilidade do TS em pacientes com doença de von Willebrand
  - ▼ O monitoramento da terapia hemostática para pacientes com diagnóstico de sangramento associado à doença de von Willebrand, uma trombocitopatia, ou uremia (um nível de creatinina de > 1,1 mg/ℓ compromete a hemostasia)
  - ▼ Antes de biopsia renal em pacientes com uremia.

❑ **Interpretação**

- O TS não tem valor comprovado nas seguintes condições:
  - ▼ Pacientes com doença hepática
  - ▼ Pacientes antes de cirurgia geral, revascularização do miocárdio ou inserção de *stent* coronário
  - ▼ Pacientes antes de cirurgia ortopédica, otorrinolaringológica ou neurocirurgia
  - ▼ No acompanhamento de pacientes em uso de AAS, AINE ou agentes antiplaquetários (clopidogrel, prasugrel)
  - ▼ Pacientes com neoplasias mieloproliferativas ou síndromes mielodisplásicas
- O TS está contraindicado quando as contagens de plaquetas são < 50.000 células/ μl, visto que pode ser difícil interromper o sangramento no local de incisão, e o teste pode não ser informativo
- O TS não está prolongado nos distúrbios da coagulação como as hemofilias.

❑ **Limitações**

- Incluem a variabilidade do profissional na técnica, precisão limitada, acurácia, reprodu-tibilidade e

variabilidade no mesmo paciente em diferentes momentos. O equipamento para TS *in vitro*, como o analisador de função plaquetária (PFA 100), é mais bem padronizado e tem melhor reprodutibilidade

- *Muitas organizações de atendimento médico suspenderam por completo o uso do TS.*

TEMPO DE TROMBINA (TT)

❑ Definição

- O TT mede o tempo de conversão do fibrogênio em fibrina com a adição da trombina (usada como reagente)
- Valores de referência: 14 a 21 s (o TT pode variar, dependendo do reagente e do equi-pamento empregados).

❑ Uso

- Detecta a presença de fibrinogênio diminuído ou anormal
- Detecta o uso não relatado de heparina
- Detecta outros fármacos inibidores da trombina, como, por exemplo, hirudina, agentes antitrombina, como argatrobana, apixabana e dabigatrana. Um novo ensaio, o tempo de trombina diluído, é hoje em dia oferecido comercialmente para a determinação dos novos agentes antitrombina.

❑ Interpretação

Causas de resultado aumentado (prolongamento TT)

- Fibrinogênio muito baixo (< 80 mg/dℓ)
- Disfibrinogenemia
- Interferência na polimerização do fibrinogênio
    - ▼ Produtos de degradação da fibrina, como coagulação intravascular disseminada e fibrinólise patológica ou terapêutica. Entretanto, o TT não é recomendado para o diagnóstico de fibrinólise patológica ou coagulação intravascular disseminada, em virtude de sua especificidade muito baixa e baixa sensibilidade
    - ▼ Altas concentrações de imunoglobulinas monoclonais
    - ▼ Uremia
- Terapia com heparina.

❑ Limitações

- As condições pré-analíticas podem interferir nesse teste:
    - ▼ Enchimento inapropriado do tubo de coleta de sangue ou uso de tubos incor retos (contendo um anticoagulante diferente daquele recomendado ou sem anticoagulante)
    - ▼ Coágulos na amostra
    - ▼ Hemólise
    - ▼ Contaminação do sangue com heparina, como a que pode ocorrer com coletas efetuadas em acessos IV com lavagem de heparina (se houver suspeita de contaminação com heparina, pode-se realizar o tempo de reptlase em lugar do tempo de trombina)
- A hiperlipidemia pode prolongar artificialmente o tempo de trombina obtido por equi-pamento óptico (máquinas mais modernas). Nesses casos, o ensaio pode ser realizado com equipamento que utiliza coagulação mecânica
- Os resultados não são confiáveis em pacientes com nível elevado de fibrinogênio (> 50 mg/dℓ)
- Pacientes previamente expostos à trombina bovina para interromper a ocorrência de sangramento podem desenvolver anticorpos contra a trombina

- O uso de vários agentes de contraste radiológico pode afetar os resultados do teste.

TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL (TTP, TTPa)

❑ Definição

- O TTP avalia a atividade da coagulação das vias intrínseca e comum da coagulação. Trata-se do melhor teste de triagem para o diagnóstico de distúrbios da coagulação que não envolvem o fator VII (via extrínseca) ou a função plaquetária. O sufixo convencional "ativado" é obsoleto; não existe nenhum TTP não ativado em uso. A "ativação" reflete um aspecto técnico do ensaio, visto que os reagentes contêm uma superfície de carga negativa que acelera a velocidade da reação
- Valores de referência: 22,3 a 34,0 s (variam ligeiramente de um lote para outro do rea-gente, tipo de reagente comercial empregado e equipamento).

❑ Uso

- Triagem para hemofilia A e B e outras coagulopatias possíveis (exceto os fatores VII e XIII). O TTP não detecta defeitos isolados dos fatores da coagulação acima de 40% do normal
- Detecção de inibidores da coagulação. É mais bem realizada por estudos de mistura quando se obtém um TTP prolongado inexplicável. A mistura de partes iguais do plasma do paciente e plasma normal (1:1) durante 1 a 2 h a 37°C normaliza o TTP prolongado causado pela deficiência de um fator da coagulação, mas não quando causado por um inibidor. Esse inibidor é mais comumente um inibidor do fator VIII; se forem usados reagentes sensíveis ao AL, este também pode prolongar o TTP
- O monitoramento da terapia com heparina não fracionada não é útil para monitorar as heparinas de baixo peso molecular ou o fondaparinux; esses anticoagulantes podem ser monitorados com ensaio anti-Xa
- Não é recomendado para triagem pré-operatória de pacientes sem história pessoal ou familiar imediata de sangramento espontâneo.

❑ Interpretação

Valores elevados (> 36 s)

- Deficiências isoladas de fatores da coagulação, das quais a mais comum é a deficiência de fator VIII
- Inibidores
- Terapia com heparina não fracionada
- Terapia com varfarina (resposta variável)
- Terapia com agentes antitrombina, como hirudina e seus derivados, argatrobana e antitrombina mais recente (p. ex., dabigatrana), bem como agentes anti-Xa (p. ex., rivaroxabana)
- AL em altos títulos
- Doença de von Willebrand moderada a grave.

Valores diminuídos (< 22 s)

- Produção excessiva de trombina. Nenhuma correlação clínica com uma predisposição ao tromboembolismo foi convincentemente demonstrada.

Valores normais

- Trombocitopenias e trombocitopatias sem defeitos associados da coagulação
- Maioria dos casos de doença de von Willebrand discreta
- Defeitos isolados dos fatores VII ou XIII.

❑ Limitações

Dificuldades pré-analíticas

- Coagulação parcial da amostra, devido a uma mistura insuficiente com anticoagulante

- Enchimento excessivo ou insuficiente do tubo de ensaio, modificando, assim, a razão de 9 (sangue) para 1 (anticoagulante)
- Uso do anticoagulante incorreto em lugar do citrato de sódio a 3,2% recomendado (atualmente usado em tubos de tampa azul).

Dificuldades analíticas

- O sangue hemolisado, extremamente ictérico ou hiperlipêmico, pode afetar os resultados (o equipamento moderno pode não ser afetado pelo sangue ictérico ou hiperlipidêmico).

Outras limitações: fármacos

- Podem ser observados tempos curtos com estrogenioterapia ou anovulatórios orais
- Valores prolongados podem resultar do uso de difenil-hidantoína, naloxona e meios de contraste radiológicos.

TEMPO DO VENENO DA VÍBORA DE RUSSELL DILUÍDO (TVVRd)

❑ Definição

- O ensaio para TVVRd detecta a presença de AL. Esse teste é útil para o diagnóstico da síndrome de anticorpo antifosfolipídio e trombofilia adquirida.

❑ Uso

- O ensaio para TVVRd consiste em três etapas:
  - ▼ O reagente de triagem inicia a coagulação plasmática pela ativação direta do fator X, sem passar, assim, pelas vias intrínseca e extrínseca da coagulação. Os anticorpos AL prolongam o tempo de coagulação. Se o tempo de coagulação não estiver prolongado quando houver veneno diluído, significa que não há AL, e a segunda etapa do teste é omitida
  - ▼ Se houver prolongamento do tempo de coagulação (> 20% do controle), procede-se rotineiramente a uma análise do TTP com incubação de plasma normal com o plasma do paciente em uma proporção de 1:1 para discriminar entre a presença de inibidor ou de deficiência de fator da coagulação (correção do tempo de coagulação para < 44 s). Se não for observada nenhuma correção, e o tempo de coagulação permanecer prolongado, a presença de inibidor está demonstrada, e o laboratório segue para a próxima etapa
  - ▼ Um reagente contendo uma alta concentração de fosfolipídio é acrescentado ao plasma em estudo para "confirmação". Se o tempo de coagulação na primeira fase foi prolongado por anticorpos AL, o reagente neutraliza os anticorpos, e o tempo de coagulação torna-se mais curto, semelhante ao do controle. Se o prolongamento do tempo de coagulação no primeiro estágio não for devido à presença de AL, porém a um inibidor diferente, o tempo de coagulação na presença do reagente confirmatório permanece prolongado. Nesses casos, são indicados exames adicionais para excluir outras etiologias para o tempo de coagulação inicialmente prolongado
- Os resultados são expressos como razão; o tempo de coagulação do reagente de triagem é dividido pelo tempo de coagulação dos testes confirmatórios.

❑ Interpretação

- Razão superior a 2,0: AL fortemente presente
- Razão de 1,6 a 2,0: AL moderadamente presente
- Razão entre 1,2 e 1,6: o AL pode estar presente, porém em baixos títulos.

❑ Limitações

- Os anticorpos AL podem variar quanto às suas propriedades, e os resultados podem ser positivos no TVVRd, mas não em outros tipos de testes. Em consequência, pelo menos dois exames têm sido

recomendados para cada paciente

- Níveis de heparina de > 1 U/mℓ prolongam a primeira etapa do ensaio.

Leitura sugerida

Lambert M, Ferrard-Sasson G, Dubucquoi S *et al*. Dilute Russell viper-venom time improves identification of antiphospholipid syndrome in a lupus anticoagulant-positive patient population. *Thromb Haemost*. 2009;101:577–581.

TEOFILINA (1,3-DIMETILXANTINA)

❑ Definição

- Derivado da xantina de ocorrência natural (chá) com propriedades diuréticas, cardio-estimulantes e relaxantes do músculo liso. Outros nomes: Theo-Dur, Uniphyl, Slo-bid e Theolair
- Valores de referência:
  - 0 a 5 meses: 6 a 12 µg/mℓ
  - Mais de 6 meses: 10 a 20 µg/mℓ.

❑ Uso

- Como broncodilatador para prevenção e tratamento da asma.

❑ Interpretação

- Potencialmente tóxica: 20 a 25 µg/mℓ. Limitações
- Soro: Limitações do imunoensaio quantitativo
  - FPIA, quimioluminescência, EMIT, imunoensaio de inibição turbidimétrica melhorada por partículas
  - Nenhum tubo ou gel separador de soro. Separar o soro das células o mais rápido pos sível
  - A incidência de pacientes com anticorpos contra a β-galactosidase de *Escherichia coli* é extremamente baixa. Entretanto, algumas amostras que contêm esses anticorpos podem resultar em valores artificialmente altos, que não se enquadram no perfil clínico
  - Devido à reatividade cruzada com ácido 1,3-dimetilúrico (metabólito), o ensaio não deve ser usado para quantificar amostras de pacientes urêmicos
  - Se forem utilizados anticorpos murinos, existe a possibilidade de interferência por anticorpos antimurinos humanos (HAMA) na amostra, podendo produzir resultados falsamente elevados.

TESTE COM ALTAS DOSES: TESTE NOTURNO (8 mg)

❑ Uso

- Administra-se dexametasona (8 mg) VO, entre 23 h e meia-noite, e uma única amostra de sangue é coletada no dia seguinte, às 8 h, para determinação do cortisol sérico
- Com esse protocolo, a concentração sérica de cortisol às 8 h é de < 5 µg/dℓ na maioria dos pacientes com doença de Cushing (ou seja, tumor hipofisário), sendo habitualmente indetectável nos indivíduos normais.

TESTE COM ALTAS DOSES: TESTE PADRÃO DE 2 DIAS (8 mg)

❑ Uso

- O paciente efetua pelo menos uma coleta basal de urina de 24 h, às 8 h manhã
- O paciente começa a tomar 2 mg de dexametasona VO, a cada 6 h, para um total de 8 doses, habitualmente

às 8, 14, 20 e 2 h, prosseguindo com a coleta de urina

- Na prática, esse teste é, com frequência, realizado imediatamente após completar o teste de supressão com dexametasona em baixas doses (se o teste for positivo)
- O cortisol livre e a creatinina são determinados nas coletas de urina. Além disso, pode-se coletar uma amostra de sangue dentro de 6 h após a última dose de dexametasona para determinação do cortisol, da dexametasona e do ACTH
- Esse protocolo fornece os seguintes valores em indivíduos normais:
  - A excreção urinária de cortisol livre é de < 5 μg por 24 h
  - O cortisol sérico e o ACTH plasmático estão baixos e habitualmente indetectáveis
  - A dexametasona sérica varia de cerca de 8 a 20 ng/mℓ.

❑ Limitações de todos os testes

- Podem ser obtidos resultados falso-positivos na doença aguda e crônica, no alcoolismo, na depressão e com o uso de certos fármacos (p. ex., fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, rifampicina e espironolactona)
- Podem ocorrer também respostas atípicas ou falso-positivas devido ao etilismo, estrogê-nios, anovulatórios orais, gravidez, obesidade, doença aguda e estresse e depressão grave Não constituem uma boa escolha para pacientes nos quais os níveis de CBG podem estar anormais
- Não adesão do paciente (verificar com a determinação da dexametasona plasmática)
- Alguns pacientes com grandes adenomas hipofisários produtores de ACTH exibem uma acentuada resistência à supressão com dexametasona em altas doses. Nos casos de longa duração, pode haver desenvolvimento de hiperplasia nodular da suprarrenal, causando produção autônoma de cortisol e resistência ao teste com dexametasona
- Não ocorre supressão em 80% dos casos na síndrome de ACTH ectópico ou na hiper-plasia suprarrenal nodular
- Os níveis plasmáticos e urinários de cortisol não estão diminuídos após a administração de dexametasona em altas doses ou em baixas doses no adenoma ou carcinoma suprar-renal ou na síndrome de ACTH ectópico
- Pacientes com doença psiquiátrica podem ser resistentes e não apresentar supressão re-produzível.

TESTE COM BAIXAS DOSES: TRIAGEM NOTURNA COM 1 mg

❑ Definição

- O teste de triagem noturna é um teste de triagem rápido para a produção de cortisol não suprimível e para a síndrome de Cushing subclínica ou clínica, não devendo ser usado como único critério para excluir o diagnóstico de síndrome de Cushing.

❑ Uso

- A dexametasona (1 mg) é administrada por via oral, entre 23 h e meia-noite, e uma única coleta de sangue é obtida na manhã seguinte, às 8 h, para determinação do cortisol sérico.

❑ Interpretação

- As Endocrine Society Guidelines de 2008 sugerem um critério diagnóstico do cortisol sérico de 1,8 μg/dℓ
- Esse teste apresenta uma taxa significativa de resultados falso-positivos quando a sensibilidade é maximizada. Com o uso de um critério de cortisol sérico de < 3,6 μg/dℓ, o teste passa a ter uma taxa de 12 a 15% de resultados falso-positivos. Entretanto, se o critério para supressão do cortisol sérico for aumentado para < 7,2 μg/dℓ, a taxa de resultados falso-positivos cai para 7%. Isso sugere que os múltiplos critérios podem ser úteis na interpretação do teste

- A concentração do cortisol salivar às 8 h da manhã após a administração de 1 mg de dexametasona à meia-noite foi de 0,8 ± 0,4 ng/mℓ (faixa de 0,6 a 1,1 ng/mℓ) em 101 indivíduos normais, proporcionando uma sensibilidade e especificidade de 100%.

TESTE COM BAIXAS DOSES: TESTE PADRÃO DE 2 DIAS (2 mg)

❑ Uso

- O teste de 2 dias é utilizado para avaliar a supressibilidade em pacientes com teste no-turno equívoco ou em pacientes que não realizaram o teste noturno
- Administra-se uma dose de 0,5 mg de dexametasona VO, a cada 6 h, habitualmente às 8, 14, 20 e 2 h, para um total de oito doses
- Coleta-se uma amostra de sangue dentro de 2 ou 6 h após a última dose para determi-nação do cortisol.

❑ Interpretação

- A resposta normal ao teste de 2 dias é a seguinte:
  - ▼ A excreção urinária de cortisol deve cair para < 10 µg por 24 h no segundo dia de administração da dexametasona
  - ▼ A concentração sérica de cortisol é de < 5 µg/dℓ, a concentração plasmática de ACTH, de < 5 pg/mℓ, e a concentração sérica de dexametasona situa-se entre 2,0 e 6,5 ng/mℓ
  - ▼ Em uma metanálise recente, tanto o teste de 1 mg quanto o teste de 2 dias com 2 mg foram acurados, porém o teste de 2 mg apresentou uma acurácia diagnóstica ligeiramente menor.

TESTE COM METIRAPONA

❑ Definição

- O teste de estimulação com metirapona baseia-se no princípio de que a diminuição das concentrações séricas de cortisol deve produzir um aumento na secreção de ACTH.

❑ Uso

- A utilização do teste da metirapona tornou-se menos frequente em decorrência da maior disponibilidade dos ensaios para ACTH plasmático. A acessibilidade limitada à metirapona em certos países e a quantidade limitada de laboratórios clínicos que mantiveram a determinação dos 17-hidroxicorticosteroides (17-OHCS) na urina e do 11-desoxicortisol sérico também limitaram ainda mais o uso desse teste
- A metirapona bloqueia a conversão do 11-desoxicortisol em cortisol pela CYP11B1 (11-beta-hidroxilase, P-450 c11), a última etapa na síntese do cortisol. Induz uma rápida queda do cortisol e uma elevação nos níveis séricos de 11-desoxicortisol
- O teste da metirapona pode ser realizado como teste de dose única noturno ou como teste de 2 ou 3 dias. Pode ser efetuado em pacientes em uso de qualquer glicocorticoide
  - ▼ O teste de 2 dias é usado principalmente no diagnóstico diferencial do hipercor ti-solismo.
    - O teste de 2 dias representa uma ligeira variação do teste padrão de 3 dias: são coletadas uma amostra de urina de 24 h e amostra de sangue às 8 h da manhã no decorrer e no final de 1 dia em condições basais e durante e no final do dia em que o paciente recebe 750 mg de metirapona VO, a cada 4 h, com total de seis doses
    - Efetua-se a determinação da excreção urinária de 17-OHCS e nível sérico de 11-desoxicortisol
  - ▼ O teste de 3 dias é usado principalmente para avaliação de insuficiência suprarrenal.
    - O teste de 3 dias é iniciado com a obtenção de uma coleta de urina de 25 h em condições basais. Imediatamente após completar essa coleta, o paciente começa a tomar metirapona (750 mg VO, a

cada 4 h, com total de seis doses), juntamente com um copo de leite ou um pequeno lanche para minimizar os sinais/ sintomas GI.
    - Amostras subsequentes de urina de 24 h são coletadas no dia de administração da metirapona e no dia seguinte para determinação da excreção urinária de 17-OHCS e creatinina. Os níveis séricos de 11-desoxicortisol, cortisol e nível plasmático de ACTH também podem ser determinados dentro de 4 h após a última dose de metirapona
- ▼ O teste noturno de dose única pode ser usado para ambas as indicações.
    - O teste de dose única consiste na administração oral de metirapona (30 mg/kg de peso corporal ou 2 g para um peso corporal de < 70 kg, 2,5 g para 70 a 90 kg e 3 g para > 90 kg) à meia-noite com um copo de leite ou um pequeno lanche.
    - Os níveis séricos de 11-desoxicortisol e cortisol são determinados entre 7:30 e 9:30 na manhã seguinte; o nível plasmático de ACTH também pode ser determinado.

❑ Interpretação

Teste da metirapona padrão de 3 dias

- ■ A elevação do nível sérico de 11-desoxicortisol é usada como critério de resposta no teste noturno de dose única. A dosagem do cortisol sérico e do ACTH plasmático é importante, visto que uma queda no nível sérico de cortisol confirma o bloqueio de biossíntese induzido pela metirapona, enquanto a elevação do ACTH plasmático confirma que as alterações nos níveis de esteroides dependem do ACTH
- ■ Uma resposta normal consiste em um aumento de duas a três vezes acima da excreção basal de 17-OHCS na urina de 24 h no dia ou, com mais frequência, no dia seguinte após a administração de metirapona. A concentração sérica de cortisol deve diminuir para < 5 µg/dℓ. A concentração plasmática de ACTH deve ultrapassar 75 pg/mℓ, com média de cerca de 200 pg/mℓ 4 h após a última dose de metirapona. Aumento do 11-desoxicortisol sérico para 7 a 22 µg/dℓ ou mais às 8 h da manhã, 4 h após a última dose de metirapona.

Teste da metirapona de 2 dias

- ■ A resposta normal ao teste de 2 dias não foi definida. Entretanto, no diagnóstico di-ferencial da síndrome de Cushing dependente de ACTH, uma elevação definida nas concentrações plasmáticas de ACTH indica uma resposta do tumor secretor de ACTH ao declínio das concentrações séricas de cortisol. Por exemplo, em um estudo de grande porte, a resposta positiva foi definida como um aumento de > 70% na excreção urinária de 17-OHCS e/ou um aumento de mais de quatro vezes nas concentrações séricas de 11-desoxicortisol.

Teste da metirapona noturno de dose única

- ■ Uma resposta normal consiste em concentrações séricas de 11-desoxicortisol de 7 a 22 µg/dℓ às 8 h da manhã. Uma concentração sérica de cortisol de < 5 µg/dℓ às 8 h da manhã confirma um bloqueio adequado produzido pela metirapona e, portanto, do-cumenta a adesão do paciente e o metabolismo normal da metirapona. Concentrações séricas de 11-desoxicortisol de < 7 µg/dℓ, com supressão concomitante dos valores do cortisol, indicam insuficiência suprarrenal
- ■ A resposta do ACTH à metirapona pode diferenciar a insuficiência primária da secun-dária. Em geral, pacientes com insuficiência suprarrenal secundária apresentam respostas do ACTH de 10 a 200 pg/mℓ, enquanto pacientes com insuficiência suprarrenal primária exibem respostas mais altas. Entretanto, os indivíduos saudáveis apresentam uma resposta do ACTH de 42 a 690 pg/mℓ. Em virtude dessa superposição, a resposta do ACTH por si só não pode ser usada para diferenciar indivíduos sadios daqueles com insuficiência suprarrenal.

❑ Limitações

- ■ Tumor suprarrenal com produção excessiva de cortisol: nenhuma elevação ou queda dos 17-KS urinários. O teste é positivo em 100% dos pacientes com hiperplasia suprarrenal sem tumor, em 50% dos pacientes

com adenomas suprarrenais e em 25% daqueles com carcinomas suprarrenais

- Síndrome de ACTH ectópico: pode não ser acurado nessa condição
- A administração de metirapona pode resultar em hipotensão, náuseas e vômitos em pacientes com insuficiência suprarrenal; em consequência, os testes de 2 e de 3 dias não devem ser realizados fora do hospital em pacientes com suspeita desse distúrbio
- A ingestão aguda ou crônica de glicocorticoides sintéticos pode resultar em resposta subnormal, em consequência da supressão dos corticotropos
- Uma das causas mais comuns de resultado falso-positivo consiste na depuração inusi-tadamente rápida da metirapona do plasma, resultando em bloqueio inadequado da biossíntese de cortisol. Isso se manifesta por uma concentração sérica de cortisol de > 7,5 µg/dℓ na amostra coletada às 8 h da manhã no teste noturno, por uma concentração sérica de cortisol de > 5 µg/dℓ dentro de 4 h após a última dose de metirapona ou pela excreção urinária de cortisol de > 20 µg/24 h no dia de administração da metirapona no teste padrão de 2 dias.

TESTE DE COOMBS (ANTIGLOBULINA)

TESTE DE COOMBS DIRETO (TAD)

❑ Definição

- O TAD é usado para detectar anticorpos IgG ou componentes do complemento na mem-brana dos eritrócitos pela incubação do reagente de Coombs (antiglobulina humana [AHG] de coelho) com os eritrócitos lavados do paciente. O reagente de Coombs pode ligar-se de modo seletivo à IgG ou ao C3 e pode ser poliespecífico, contendo tanto anti-IgG quanto anti-C3.

❑ Uso

- O TAD mostra-se útil para o diagnóstico de hemólise autoimune (ver p. 190), doença hemolítica do recém-nascido (ver p. 193), hemólise induzida por fármacos e reações transfusionais (ver p. 683)
- O TAD é frequentemente usado sempre que houver suspeita de hemólise dos eritrócitos causada por autoanticorpos. O ensaio determina se os eritrócitos foram recobertos *in vivo* com imunoglobulinas, complemento ou ambos.

❑ Interpretação

TAD positivo

- O TAD é positivo sempre que os eritrócitos do paciente estiverem recobertos por auto-anticorpos desenvolvidos contra os próprios eritrócitos do paciente
- Doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal)
- Anemias hemolíticas autoimunes por anticorpos quentes
  - Idiopáticas
  - Síndrome de Evans (PTI e anemia hemolítica)
- Anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios/doença da crioaglutinina
- É também positivo quando aloanticorpos na circulação de um receptor reagem com antígenos nos eritrócitos recém-transfundidos, bem como aloanticorpos na circulação materna, que atravessam a placenta e revestem os eritrócitos fetais
  - Reações transfusionais hemolíticas aloimunes (agudas/tardias)
  - Doença hemolítica do recém-nascido
  - Se o TAD for positivo após transfusões recentes, os anticorpos podem ser eluídos dos eritrócitos e identificados

- Reações induzidas por fármacos, como:
  - Alfametildopa
  - L-Dopa
  - Penicilina em altas doses
  - Quinidina
- Em pacientes que não receberam transfusões nos 3 meses precedentes, a obtenção de um TAD positivo quase sempre revela anticorpos autoimunes.

TAD negativo

- Anemias hemolíticas causadas por um defeito intrínseco dos eritrócitos (p. ex., G6 PD
- [ver p. 903] hemoglobinopatias [ver p. 178]).

❑ Limitações

- O achado de TAD positivo indica a presença de autoanticorpos eritrocitários, aloanticorpos após transfusões ou eritrócitos recobertos por imunoglobulinas em excesso. Exige investigação mais detalhada para elucidar a etiologia das imunoglobulinas com testes para especificidade dos anticorpos: crioaglutininas (ver p. 190 em anemias hemolíticas), anticorpo de Donath-Landsteiner (ver p. 193) e eletroforese das proteínas séricas ou imunofixação, quando há suspeita de doença de plasmócitos (ver p. 241). É preciso excluir também a administração de determinados fármacos (α-metildopa, penicilina IV ou procainamida) e transfusões recentes
- Podem ser obtidos resultados falso-positivos no mieloma de plasmócitos e no linfoma linfoplasmocítico
- 1:10.000 de doadores de sangue normais apresenta TAD positivo
- O TAD negativo é uma ocorrência rara em pacientes com anemia hemolítica autoimune se apenas uma quantidade pequena de IgG estiver ligada à membrana dos eritrócitos
- Um TAD negativo não exclui a possibilidade de hemólise. Por exemplo, o TAD é negati-vo em alguns casos de anemias hemolíticas induzidas por fármacos, hemoglobinopatias, esferocitose hereditária e outras anemias hemolíticas hereditárias.

TESTE DE COOMBS INDIRETO (TAI)

❑ Definição

- O TAI utiliza soro (ou plasma) do paciente, que é incubado com reagente ou eritrócitos de doador. Subsequentemente, essa mistura é lavada para remover as globulinas não ligadas e, em seguida, é incubada com reagente de Coombs. Ocorre aglutinação quando o soro do paciente contém anticorpos contra os eritrócitos
- Em cerca de 80% dos pacientes com anemia hemolítica autoimune, observa-se também a presença de autoanticorpos no soro
- Esse ensaio também detecta aloanticorpos contra antígenos eritrocitários induzidos por transfusões sanguíneas prévias ou por incompatibilidade fetomaterna. Esses aloanticorpos habitualmente só estão presentes no soro, visto que eles não se ligam aos eritrócitos do paciente, e o TAD é negativo nesses casos.

❑ Uso

- A utilidade do TAI no banco de sangue provém de sua grande sensibilidade para a detecção de vários anticorpos IgG no soro do paciente. É usado para detectar a presença de aloanticorpos contra antígenos de grupo sanguíneo não AB0
  - Triagem de anticorpos e prova cruzada antes de transfusões sanguíneas
  - Teste pré-natal de gestantes

- Em alguns casos de anemia hemolítica autoimune, o TAI e o TAD podem ser positivos, visto que alguns autoanticorpos ligam-se aos eritrócitos e alguns (excesso) podem não se ligar aos eritrócitos e estão presentes no soro.

❑ Interpretação

- O TAI é positivo quando houver aloanticorpos séricos em pacientes com transfusões prévias e imunizados contra antígenos eritrocitários não próprios.

❑ Limitações

- O TAI pode não ser capaz de detectar anticorpos em baixos títulos
- Um TAI positivo exige maior investigação para identificar mais precisamente o anticorpo agressor.

TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM ACTH (COSINTROPINA)

❑ Definição

- A cosintropina é o ACTH sintético (1 a 24), que apresenta toda a potência biológica do ACTH nativo (1 a 39). Trata-se de um rápido estimulador da secreção de cortisol e aldosterona.

❑ Uso

- Trata-se do teste inicial empregado para diferenciar a insuficiência suprarrenal primária da secundária
- Esse teste não tem utilidade no diagnóstico da síndrome de Cushing. Vários protocolos são usados para avaliar a resposta à administração de ACTH exógeno (ver adiante).

Teste de estimulação com dose baixa de ACTH

- Esse teste envolve concentrações plasmáticas fisiológicas de ACTH e fornece um índice mais sensível de responsividade adrenocortical
- Consiste na dosagem imediata do nível sérico de cortisol antes e 30 min depois da injeção IV de cosintropina, em uma dose de 1 μg/1,73 m^2 ou 0,5 μg/1,73 m^2
- Não existe nenhuma preparação comercialmente disponível de cosintropina em "dose baixa". Os frascos atualmente disponíveis contêm 250 μg de cosintropina e vêm acompanhados de soro fisiológico estéril para uso como diluente. A solução de cosintropina em dose baixa é preparada no local.

Teste de estimulação com dose alta de ACTH

- Esse teste consiste na dosagem imediata do nível sérico de cortisol antes e 30 e 60 min depois da injeção de 250 μg de cosintropina. Essa dose de cosintropina resulta em concentrações plasmáticas farmacológicas de ACTH durante a duração do teste de 60 min
- A vantagem do teste com dose alta é a possibilidade de injetar a cosintropina por via IM, visto que as concentrações plasmáticas farmacológicas de ACTH ainda estão alcançadas
- O cortisol salivar também pode ser determinado durante esse teste. Ele aumenta 19± 0,8 ng/mℓ (faixa: 8,7 a 36 ng/mℓ) dentro de 1 h após a injeção.

Teste de estimulação com ACTH de 8 h

- O teste de 8 h, que hoje em dia é raramente efetuado, consiste na infusão contínua de 250 μg de cosintropina durante 8 h, em 500 ml de soro fisiológico. Uma amostra de urina de 24 h é coletada na véspera e no dia da infusão para determinação do cortisol ou dos 17-hidroxicorticoides e creatinina, e o cortisol sérico é determinado no final da infusão. As concentrações plasmáticas de ACTH são suprafisiológicas durante toda a infusão
- A excreção urinária de 24 h dos 17-hidroxicorticoides deve aumentar três a cinco vezes acima do valor basal no dia de infusão do ACTH.

Teste de infusão com ACTH de 2 dias

- O teste de infusão com ACTH de 2 dias assemelha-se ao teste de infusão de 8 h, exceto que a mesma dose de ACTH é administrada durante 8 h, em 2 dias consecutivos
- Esse teste pode ser útil para diferenciar a insuficiência suprarrenal secundária da terciária. O teste de 8 h de 1 dia é demasiado curto para esse propósito, enquanto testes de maior duração contribuem pouco para a obtenção de mais informações úteis
- A excreção urinária de 17-hidroxicorticoides deve ultrapassar 27 mg durante as primei-ras 24 h de infusão e 47 mg durante o segundo período de 24 h.

❑ Interpretação

- Teste de estimulação com dose baixa: a obtenção de um valor de 18 µg/dℓ ou mais, antes ou depois da injeção de ACTH, indica função suprarrenal normal
- Teste de estimulação com dose alta: um valor do cortisol sérico de 20 µg/dℓ ou mais a qualquer momento durante o teste, inclusive antes da injeção, indica função suprarrenal normal
- Teste de estimulação de 8 h: o cortisol sérico deve alcançar 20 µg/mℓ em 30 a 60 min após o início da infusão e ultrapassar 25 µg/dℓ depois de 6 a 8 h
- Teste de infusão de 2 dias: o cortisol sérico deve alcançar 20 µg/mℓ em 30 a 60 min após o início da infusão de ACTH e ultrapassar 25 µg/dℓ depois de 6 a 8 h. Ambos os valores de esteroide sérico e urinário aumentam, posteriormente, de modo progressivo, porém as faixas normais não estão bem definidas.

❑ Limitações

- Nos indivíduos saudáveis, as respostas do cortisol são maiores pela manhã; entretanto, em pacientes com insuficiência suprarrenal, a resposta à cosintropina é igual pela ma-nhã e à tarde. Por conseguinte, os testes de estimulação com ACTH devem ser realiza-dos pela manhã, a fim de minimizar o risco de diagnóstico incorreto em um indivíduo normal
- Os critérios para resposta normal mínima do cortisol de 18 a 20 µg/dℓ derivam das res-postas de voluntários saudáveis. Todavia, em alguns estudos, pontos de corte mais altos para o diagnóstico de insuficiência suprarrenal baseiam-se nas respostas do teste com ACTH de pacientes que apresentam uma resposta anormal à insulina
- A variabilidade nos ensaios do cortisol cria um problema adicional com o estabele-cimento de critérios para uma resposta normal ao ACTH que possam ser aplicados a todos os centros. Estudos comparando os resultados obtidos dos níveis de cortisol com diferentes ensaios mostraram uma tendenciosidade positiva dos radioimunoensaios (RIA) e EIA de 10 a 50% em comparação com um valor de referência obtido utilizando CG/EM com diluição isotópica
- Nas mulheres, a resposta ao ACTH é afetada pelo uso de anovulatórios orais, que aumentam os níveis da globulina de ligação do cortisol
- A resposta ao ACTH varia de acordo com o distúrbio subjacente. Se o paciente tiver hi-popituitarismo com secreção deficiente de ACTH e insuficiência suprarrenal secundária, as glândulas suprarrenais intrinsecamente normais devem responder a concentrações de estimulação máxima de ACTH exógeno, quando administrado por um período de tempo suficientemente longo. A resposta pode ser menor que a de indivíduos normais e inicialmente mais lenta, devido à atrofia suprarrenal decorrente da baixa estimulação crônica do ACTH endógeno. Por outro lado, se o paciente tiver insuficiência suprarrenal primária, a secreção de ACTH endógeno já está elevada, e deve-se observar pouca ou nenhuma resposta da suprarrenal ao ACTH exógeno
- Por conseguinte, uma resposta claramente subnormal ao teste de estimulação com ACTH em dose baixa ou alta é diagnóstica de insuficiência suprarrenal primária ou secundária, enquanto a obtenção de uma resposta normal exclui ambos os distúrbios
- Valores do cortisol situados entre 18,0 e 25,4 µg/dℓ representam uma faixa de incerteza, em que os pacientes podem apresentar respostas divergentes ao ACTH, à insulina e/ou à metirapona. Concentrações mais altas indicam uma resposta normal fora do ambiente da UTI

- O teste com dose baixa não é válido em casos de lesão hipofisária recente e sustenta a conclusão de que uma concentração sérica de cortisol < 18 µg/dℓ em 30 min indica comprometimento da reserva adrenocortical. Além disso, o teste com dose baixa não indica com segurança a existência de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal em prematuros cujas mães receberam dexametasona durante < 2 semanas antes do parto para acelerar o desenvolvimento do pulmão fetal. Nessa situação, deve-se utilizar o teste do CRH.

TESTE DE FORMAÇÃO DE ROSETA

❑ Definição

- O teste formação de roseta detecta eritrócitos D-positivos no sangue de uma mãe D-negativa, cujo feto ou lactente recentemente nascido é D-positivo
- Quando se acrescenta reagente anti-D ao sangue da mãe, os eritrócitos fetais D-positivos ficam recobertos de anti-D durante a incubação e exibem aglutinação em campo misto quando se adiciona reagente antiglobulina (ver p. 1051). Como a aglutinação em campo misto pode ser difícil de detectar, são acrescentados eritrócitos D-positivos à mistura para demonstrar rosetas de várias células aglomeradas contra as células D-positivas recobertas de anticorpos
- Valor normal: a ausência de rosetas é considerada como teste negativo para hemorragia fetomaterna significativa em uma mãe Rh-positiva com feto Rh-negativo.

❑ Uso

- O teste é utilizado para determinar a presença de hemorragia fetomaterna pela pesqui-sa da presença de eritrócitos fetais D-positivos na circulação de uma mãe D-negativa. Quando houver > 30 ml de sangue fetal (total) ou > 15 ml de eritrócitos fetais na circulação materna, o ensaio tem uma sensibilidade de ≥ 99%.

❑ Interpretação

- A presença de um resultado positivo indica a mistura do sangue fetal com sangue mater-no. Isso ocorre quando o feto sofre hemorragia na circulação materna, podendo exigir transfusão intrauterina ou intervenção obstétrica.

❑ Limitações

- O teste de formação de roseta é um teste de triagem qualitativo. Quando positivo, a quantidade de sangue fetal na circulação materna precisa ser quantificada por meio de citometria de fluxo ou teste de Kleihauer-Betke (eluição em ácido) (ver adiante).

Leitura sugerida

Anstee DJ. Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing. *Blood.* 2009; 114:248–256.

Petrides M, Stack G. *Practical Guide to Transfusion Medicine*, 2nd ed. Bethesda, MD: AABB Press; 2007.

Roback J, Grossman B, Harris T *et al*. (eds.). *Technical Manual*, 17th ed. Bethesda, MD: AABB Press; 2011.

TESTE DE KLEIHAUER-BETKE

❑ Definição

- O teste de Kleihauer-Betke foi desenvolvido para a quantificação dos eritrócitos fetais no sangue materno para determinar a quantidade de imunoglobulina Rh que precisa ser administrada
- Para a realização do teste, os eritrócitos maternos em um esfregaço fino são tratados com ácido e, em seguida, contracorados. A hemoglobina fetal é resistente ao tratamento ácido, de modo que as células maternas aparecem como “fantasmas”, enquanto as células fetais apresentam coloração rosada

- Após a contagem de 2.000 eritrócitos, os resultados são expressos como porcentagem de eritrócitos fetais presentes na circulação materna. O resultado pode ser multiplicado pelo volume sanguíneo materno para determinar o volume de sangue fetal (ml) presente na circulação materna
- Valores de referência (eritrócitos adultos): < 1% de Hb fetal.

❑ **Interpretação**

- A presença de eritrócitos fetais no sangue materno indica hemorragia fetomaterna.

❑ **Limitações**

- *Resultados falso-positivos*
- Eritrócitos contendo Hb fetal podem ser encontrados em cerca de 50% das gestantes (porém o feto é anêmico em apenas 1% dos casos)
- Certos distúrbios hematológicos do adulto, como leucemias ou síndromes mielodisplá-sicas, podem aumentar o nível de hemoglobina de tipo fetal
- Os linfócitos podem captar o corante com intensidade variável.

Resultados falso-negativos

- Uma incompatibilidade de grupo sanguíneo principal entre a mãe e o feto pode causar eliminação de eritrócitos fetais por hemólise.

TESTE DE PRIVAÇÃO DE ÁGUA

❑ **Definição**

- A resposta fisiológica normal à privação de água consiste em aumento da osmolalidade do plasma, que leva a um aumento progressivo da liberação de HAD e a uma elevação da osmolalidade urinária. Quando a osmolalidade plasmática alcança 295 a 300 mOsm/kg (normal: 275 a 290 mOsm/kg), o efeito do HAD endógeno sobre os rins torna-se máxi-mo. Nesse estágio, a administração de HAD não produz nenhuma elevação adicional da osmolalidade urinária, a não ser que a liberação de HAD endógena esteja comprometida (p. ex., quando o paciente apresenta diabetes insípido [DI] central). Esse teste é também conhecido como teste de restrição hídrica
- Resposta normal: A privação de água provoca um aumento da osmolalidade urinária para 1.000 a 1.200 mmol/kg. O HAD não provoca nenhuma elevação adicional da osmolalidade urinária, visto que o hormônio endógeno já está em seu nível máximo.

❑ **Uso**

- Para distinguir os principais tipos de DI – neurogênico, nefrogênico e polidípsico
- Etapas:
  - ▼ O paciente deve interromper a ingestão de água 2 a 3 h antes de chegar ao consultório ou ao laboratório; deve-se evitar uma restrição hídrica durante a noite, visto que uma depleção de volume potencialmente grave e o desenvolvimento de hipernatremia podem ser induzidos em pacientes com poliúria acentuada
  - ▼ Coletar 7 a 10 ml de sangue heparinizado para determinação imediata da concentração sérica de sódio e osmolalidade. Além disso, pedir ao paciente para esvaziar a bexiga; re gistrar o volume de urina e enviar a amostra para determinação imediata da osmolalidade
  - ▼ Repetir a etapa 2 a cada hora até (a) a concentração plasmática de sódio ou a osmo lalidade aumentarem acima do limite superior dos valores de referência ou (b) a os molalidade urinária ultrapassar 300 mOsm/kg de H_2O.
    - Se (a) ocorrer antes de (b), a polidipsia primária, o DI neurogênico parcial e o DI nefrogênico parcial são excluídos, e deve-se efetuar um teste de estimulação com dDAVP (análogo sintético

do HAD) da seguinte maneira:

- Injetar 2 µg de dDAVP SC
- Pedir o paciente para urinar 1 e 2 h após a injeção; medir a osmolalidade urinária. Determinar também o nível plasmático de HAD do paciente

▼ Se uma das amostras de urina tiver uma osmolalidade > 50% maior que o valor obtido imediatamente antes da injeção, o paciente provavelmente tem DI neurogênico completo

▼ Se ambas as amostras de urina tiverem um aumento da osmolalidade < 50% do valor obtido imediatamente antes da injeção, o paciente muito provavelmente tem DI nefrogênico completo

▼ Se (b) ocorrer antes de (a), é descartada a possibilidade de DI neurogênico completo e o DI nefrogênico são excluídos. A diferenciação adicional entre DI nefrogênico parcial, DI neurogênico parcial e polidipsia primária exige profissionais treinados e medições especializadas.

❑ Interpretação

- DI completo: A privação de água aumenta a osmolalidade plasmática, porém a osmo-lalidade urinária permanece < 290 mmol/kg e não aumenta após a administração de dDAVP
- DI parcial: A privação de água provoca alguma elevação da osmolalidade urinária para 400 a 500 mmol/kg (menos do que o normal)
- DI nefrogênico completo ou parcial ou polidipsia psicogênica: Níveis elevados de HAD. A administração de HAD não aumenta a osmolalidade urinária do DI nefrogênico completo
- DI neurogênico completo ou parcial: Baixos níveis de HAD em relação à osmolalidade plasmática. A administração de HAD aumenta a osmolalidade urinária em aproximadamente 200 mmol/kg, mas não no DI nefrogênico parcial.

❑ Limitações

- Alguns estímulos não osmóticos, como tabagismo, hipotensão e náuseas, podem aumentar a liberação de HAD. Se houver um episódio transitório de hipotensão e náuseas, todo o teste é invalidado e precisa ser repetido em outro dia
- O esvaziamento completo da bexiga em cada coleta é importante, visto que o esvaziamento incompleto pode diluir a urina da próxima coleta
- A amostra de plasma para determinação da osmolalidade deve ser de uma mostra de sangue heparinizado, e deve-se evitar o uso de EDTA, uma vez que ele aumenta artificialmente a osmolalidade em cerca de 3 a 10%
- O plasma para determinação do HAD deve ser coletado sem alterar o creme leucocitá-rio, a fim de minimizar a contaminação de plaquetas
- O teste só deve ser realizado se a concentração plasmática de sódio do paciente em condição basal estiver dentro dos valores de referência; caso contrário, pode causar prejuízo potencial ao paciente
- O teste não deve ser realizado em pacientes com insuficiência renal, DM não controla-do ou hipovolemia de qualquer etiologia ou deficiência de hormônios suprarrenais ou tireóideos não corrigida
- Os pacientes devem ser observados durante todo o teste
- Para gestantes, a amostra de sangue para a determinação do HAD deve ser coletada em tubo contendo 6 mg de 1,10-fenantrolina, a fim de impedir a degradação do HAD pela vasopressinase placentária. Os resultados devem ser avaliados dentro do contexto da re-lação alterada entre a osmolalidade plasmática/concentração de sódio e a concentração plasmática de HAD.

TESTE DO SUOR QUANTITATIVO POR IONTOFORESE COM PILOCARPINA

❑ Definição

- O teste do suor consiste nas análises quantitativas do cloreto do suor, com ou sem sódio. Esse

procedimento, frequentemente designado como teste quantitativo por iontoforese com pilocarpina, envolve a coleta e a quantificação do suor após iontoforese com pilocarpina com uso de gaze, papel de filtro ou bobinas *Macroduct*® *coils* e análise quantitativa do cloreto do suor. O teste do suor envolve três procedimentos consecutivos: estimulação do suor; coleta do suor; e análise do suor

- Valores de referência (cloreto do suor):
  - Menos de 40 mmol/ℓ (> 3 meses)
  - Mais de 30 mmol/ℓ (< 3 meses)
- Resultados limítrofes: cloreto do suor: 40 a 60 mmol/ℓ
- Um teste positivo é definido por um nível de cloreto do suor de > 60 mmol/ℓ no suor de ambos os braços, contanto que seja obtida uma quantidade mínima de 15 µl de suor de cada local.

❑ Uso

- Teste para padrão para o diagnóstico de FC.

❑ Interpretação

Valores elevados

- FC (ver Tabela 16.79).
- Distúrbios endócrinos (p. ex., insuficiência suprarrenal não tratada, hipotireoidismo, diabetes insípido resistente à vasopressina, hipoparatireoidismo familiar, pseudo-hipoaldosteronismo)
- Distúrbios metabólicos (p. ex., desnutrição, doença de armazenamento do glicogênio tipo 1, MPS I H [síndrome de Hurler], MPS I S, [síndrome de Sheie], fucosidose)
- Distúrbios GU (p. ex., síndrome de Klinefelter, nefrose)
- Distúrbios alérgicos/imunológicos (p. ex., hipogamaglobulinemia, infusão prolongada com prostaglandina E_1, dermatite atópica)
- Distúrbios neuropsicológicos (p. ex., anorexia nervosa)
- Outros (p. ex., displasia ectodérmica, deficiência de G6 PD).

Valores diminuídos

- Resultados falso-negativos se o paciente estiver edematoso, ou se uma quantidade ina-dequada de suor é coletada e analisada
- Erros metodológicos e técnicos.

❑ Limitações

- Os valores podem estar aumentados para a faixa da FC em indivíduos saudáveis com rá-pida taxa de suor (p. ex., exercício, temperatura elevada), porém o teste com pilocarpina não aumenta a taxa de sudorese

Tabela 16.79 Valores do suor na fibrose cística (mEq/ℓ).

	Cloreto		Sódio		Potássio	
	Média	Faixa	Média	Faixa	Média	Faixa
Fibrose cística	115	79 a 148	111	75 a 145	23	14 a 30
Normal	28	8 a 43	28	16 a 46	10	6 a 17

- Os mineralocorticoides diminuem a concentração de sódio no suor em aproximadamente 50% nos indivíduos normais e em 10 a 20% nos pacientes com FC, cuja concentração final de sódio permanece anormalmente elevada
- A confirmação de um diagnóstico de FC exige dois testes do suor positivos realizados em dias diferentes. Resultados limítrofes devem ser relatados com a sugestão de repetir o teste, quando clinicamente indicado

- A idade preferida do paciente para a realização do teste é depois de 48 h. Nas primeiras 24 h após o nascimento, os eletrólitos do suor estão transitoriamente elevados e declinam rapidamente no segundo dia. Por conseguinte, o teste do suor não deve ser realiza-do dentro de 48 h após o nascimento.

Leitura sugerida

Boat TF, Acton JD. Cystic fibrosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB *et al*. (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007:1803–1817.

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB *et al*. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis consensus report. *J Pediatr*. 2008; 153(2):S4–S14.

TESTOSTERONA, TOTAL, LIVRE, BIODISPONÍVEL

❑ Definição

- A testosterona circula no sangue de homens e mulheres em várias formas. Nos adultos saudáveis, cerca de 44% da testosterona circulante estão ligados especificamente à globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG), 50% estão ligados de modo inespecífico à albumina, e 3 a 5%, à globulina de ligação do cortisol, indicando que apenas 2 a 3% estão livres e não ligados. Os métodos atuais disponíveis para avaliar o estado dos androgênios incluem dosagens da testosterona total, testosterona livre por imunoensaios diretos, diálise de equilíbrio, HPLC-EM, SHBG, testosterona livre calculada (não ligada à SHBG e não ligada à albumina) e testosterona biodisponível (não ligada à SHBG). Na maioria dos casos, mas não em todas as condições clínicas, a dosagem da testosterona total é adequada para avaliação do paciente. Acredita-se de modo geral que a testosterona ligada à SHBG não está prontamente disponível para a maioria dos tecidos, enquanto a testosterona ligada à albumina e a testosterona livre são biodisponíveis. Como as concentrações de SHBG podem ser influenciadas por muitos fatores (p. ex., diminuídas pela obesidade, tratamento com testosterona e condições hipoandrogênicas femininas, como síndrome dos ovários policísticos; elevadas com o envelhecimento, a gravidez e a terapia estrogênica), existem situações clínicas nas quais as concentrações medidas de testosterona total podem não refletir as concentrações biodisponíveis ou o estado clínico do paciente. Nessas circunstâncias, um teste suplementar para determinar a testosterona biodisponível e livre mostra-se útil na tomada de decisões clínicas
- Valores de referência: ver Tabela 16.80.

❑ Uso

- Avaliação da função hormonal gonádica.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Tumor virilizante suprarrenal, causando puberdade prematura em meninos ou masculi-nização em mulheres
- HSRC
- Hirsutismo idiopático (inconclusivo)
- Síndrome de Stein-Leventhal: variável; elevado quando houver virilização
- Hipertecose do estroma ovariano
- O uso de certos fármacos que alteram as globulinas de ligação da tiroxina também pode afetar as globulinas de ligação da testosterona; entretanto, o nível de testosterona livre não é afetado.

Tabela 16.80 Valores de referência da testosterona.

Idade	Faixa

Testosterona, total, sexo masculino	
Recém-nascido prematuro (26 a 28 semanas)	59 a 125 ng/dℓ
Recém-nascido prematuro (3 a 35 semanas)	37 a 198 ng/mℓ
Recém-nascido até 7 meses de vida	75 a 400 ng/mℓ
	Os níveis diminuem rapidamente na primeira semana para 20 a 50 ng/mℓ e, a seguir, aumentam para 60 a 400 ng/mℓ entre 20 e 60 dias. Em seguida, os níveis declinam para valores pré-puberais de 3 a 10 ng/mℓ em torno de 7 meses.
7 a 9 anos	< 9 ng/mℓ
10 a 11 anos	2 a 57 ng/mℓ
12 a 13 anos	7 a 747 ng/mℓ
14 a 15 anos	33 a 585 ng/mℓ
16 a 17 anos	185 a 886 ng/mℓ
18 a 39 anos	400 a 1.080 ng/mℓ
40 a 59 anos	350 a 890 ng/mℓ
≥ 60 anos	350 a 720 ng/mℓ
Estágio I de Tanner	< 20 ng/dℓ
Estágio II de Tanner	2 a 149 ng/dℓ
Estágio III de Tanner	7 a 762 ng/dℓ
Estágio IV de Tanner	164 a 854 ng/dℓ
Estágio V de Tanner	194 a 783 ng/dℓ
Testosterona, livre, sexo masculino	
1 a 6 anos	< 0,6 pg/mℓ
7 a 9 anos	0,1 a 0,9 pg/mℓ
10 a 11 anos	0,1 a 6,3 pg/mℓ
12 a 13 anos	0,5 a 98,0 pg/mℓ
14 a 15 anos	3 a 138,0 pg/mℓ
16 a 17 anos	38,0 a 173,0 pg/mℓ
≥ 18 anos	47 a 244 pg/mℓ
Estágio I de Tanner	≤ 3,7 pg/mℓ
Estágio II de Tanner	0,3 a 21 pg/mℓ
Estágio III de Tanner	1,0 a 98,0 pg/mℓ
Estágio IV de Tanner	35,0 a 169,0 pg/mℓ
Estágio V de Tanner	41,0 a 239,0 pg/mℓ
Testosterona, total, sexo feminino	
Prematuro (26 a 28 semanas)	5 a 16 ng/dℓ
Prematuro (31 a 35 semanas)	5 a 22 ng/dℓ
Recém-nascido a 7 meses	20 a 64 ng/mℓ

	Os níveis diminuem durante o primeiro mês para < 10 ng/mℓ e permanecem neste nível até a puberdade.
7 a 9 anos	< 15 ng/mℓ
10 a 11 anos	2 a 42 ng/dℓ
12 a 13 anos	6 a 64 ng/dℓ
14 a 15 anos	9 a 49 ng/dℓ
16 a 17 anos	8 a 63 ng/dℓ
18 a 30 anos	11 a 59 ng/dℓ
31 a 40 anos	11 a 56 ng/dℓ
41 a 51 anos	9 a 55 ng/dℓ
Pós-menopausa	6 a 25 ng/dℓ
Estágio I de Tanner	< 17 ng/dℓ
Estágio II de Tanner	4 a 39 ng/dℓ
Estágio III de Tanner	10 a 60 ng/dℓ
Estágio IV de Tanner	8 a 63 ng/dℓ
Estágio V de Tanner	10 a 60 ng/dℓ
Testosterona, livre, sexo feminino	
1 a 6 anos	< 0,6 pg/mℓ
7 a 9 anos	0,6 a 1,8 pg/mℓ
10 a 11 anos	0,1 a 3,5 pg/mℓ
12 a 13 anos	0,9 a 6,8 pg/mℓ
14 a 15 anos	1,2 a 7,5 pg/mℓ
16 a 17 anos	1,2 a 9,9 pg/mℓ
18 a 30 anos	0,8 a 7,4 pg/mℓ
31 a 40 anos	1,3 a 9,2 pg/mℓ
41 a 51 anos	1,1 a 5,8 pg/mℓ
Pós-menopausa	0,6 a 3,8 pg/mℓ
Estágio I de Tanner	< 2,2 pg/mℓ
Estágio II de Tanner	0,4 a 4,5 pg/mℓ
Estágio III de Tanner	1,3 a 7,5 pg/mℓ
Estágio IV de Tanner	1,1 a 15,5 pg/mℓ
Estágio V de Tanner	0,8 a 9,2 pg/mℓ
Testosterona, sexo masculino, biodisponível	
1 a 6 anos	< 1,3 ng/dℓ
7 a 9 anos	0,3 a 2,8 ng/dℓ
10 a 11 anos	0,1 a 17,9 ng/dℓ
12 a 13 anos	1,4 a 288,0 ng/dℓ
14 a 15 anos	9,5 a 337,0 ng/dℓ

16 a 17 anos	35,0 a 509,0 ng/dℓ
≥ 18 anos	130 a 680 ng/dℓ
Estágio I de Tanner	0,3 a 13,0 ng/dℓ
Estágio II de Tanner	0,3 a 59,0 ng/dℓ
Estágio III de Tanner	1,9 a 296,0 ng/dℓ
Estágio IV de Tanner	40,0 a 485,0 ng/dℓ
Estágio V de Tanner	124,0 a 596,0 ng/dℓ
Testosterona, sexo feminino, biodisponível	
1 a 6 anos	< 1,3 ng/dℓ
7 a 9 anos	0,3 a 5,0 ng/dℓ
10 a 11 anos	0,4 a 9,6 ng/dℓ
12 a 13 anos	1,7 a 18,8 ng/dℓ
14 a 15 anos	3,0 a 22,6 ng/dℓ
16 a 17 anos	3,3 a 28,6 ng/dℓ
18 a 30 anos	2,2 a 20,6 ng/dℓ
31 a 40 anos	4,1 a 25,5 ng/dℓ
41 a 51 anos	2,8 a 16,5 ng/dℓ
Pós-menopausa	1,5 a 9,4 ng/dℓ
Estágio I de Tanner	0,3 a 5,5 ng/dℓ
Estágio II de Tanner	1,2 a 15,0 ng/dℓ
Estágio III de Tanner	3,8 a 28,0 ng/dℓ
Estágio IV de Tanner	2,8 a 39,0 ng/dℓ
Estágio V de Tanner	2,5 a 23,0 ng/dℓ

Valores diminuídos

- Hipogonadismo primário (p. ex., orquiectomia)
- Hipogonadismo secundário (p. ex., hipopituitarismo)
- Feminização testicular
- Síndrome de Klinefelter: níveis mais baixos do que no indivíduo normal, porém mais altos do que na mulher normal e homem submetido a orquiectomia
- Estrogenioterapia
- Diminuição da testosterona total (mas não da testosterona livre) devido à SHBG dimi-nuída (p. ex., cirrose, doença renal crônica).

❑ Limitações

- Devido à disponibilidade de muitos tipos diferentes de ensaios para a testosterona, bem como devido à confusão na literatura no que concerne à sua relevância clínica, existe uma falta de consistência para a sua determinação em situações clínicas de rotina. As primeiras abordagens para a determinação da testosterona livre foram a diálise de equilíbrio e a ultrafiltração. Esses ensaios eram muito inconvenientes para uso rotineiro
- A determinação indireta da testosterona livre com o uso de testosterona marcada com isótopo foi um dos

primeiros métodos proposto e largamente usado. Recentemente, a sociedade de endocrinologia divulgou uma revisão das evidências de que os imunoensaios para testosterona livre com base em análogos devem ser evitados, devido a problemas de acurácia e sensibilidade. As determinações da testosterona livre por cálculo, que utilizam algoritmos com base na lei de ação da massa, que exigem as concentrações de testosterona total, SHBG e albumina, exibem uma excelente correlação com as medições por separação física

- A testosterona exibe variações circadianas significativas em homens jovens, e recomenda-se a obtenção de amostras pela manhã.

TIREOGLOBULINA (Tg)

❑ Definição

- Iodoglicoproteína heterogênea secretada apenas pelas células foliculares da tireoide, que está envolvida na iodação e síntese dos hormônios da tireoide. É proporcional à massa da tireoide
- Valores de referência: < 55 ng/mℓ

❑ Uso

- Para avaliar a presença e, possivelmente, a extensão do carcinoma folicular ou papilar da tireoide residual, recorrente ou metastático após terapia. Em pacientes com esses carcinomas tratados com tireoidectomia total ou iodo radioativo e submetidos à terapia com hormônio da tireoide, a Tg é indetectável na ausência de tumor funcional, porém é detectada por imunoensaio sensível quando houver tumor funcional. A Tg correlacionase com a massa tumoral, sendo os valores mais altos observados em pacientes com metástases para o osso e os pulmões
- Para o diagnóstico de hipertireoidismo factício: a Tg está muito baixa ou indetectável no hipertireoidismo factício, enquanto está elevada em todos os outros tipos de hipertireoidismo (p. ex., tireoidite, doença de Graves)
- Para prever o resultado da terapia no hipertireoidismo; taxas de remissão mais altas em pacientes com valores mais baixos de Tg. A ausência de normalização após remissão induzida por fármacos sugere recidiva após a interrupção dos medicamentos
- Para o diagnóstico de agenesia da tireoide em recém-nascidos.

❑ Interpretação

- Ver Tabela 16.81.

Tabela 16.81 Provas de função da tireoide em várias condições.

Condição	TSH	TT$_4$	FT$_4$	T$_3$	Tg	RAIU	Comentário
Hipotireoidismo							
Primário	E	D	D	D	N/E	D	Resposta aumentada à administração de TRH
Clínico, subclínico	E	N	N	N	N	NA	Ausência de resposta à administração de TRH
Secundário	N/D	D	D	D			
Terciário	N/D	D	D	D			
Doença não tireoidiana*	V	N/D	N/D	D	D		
Hipertireoidismo							

Primário							
Clínico	D	E	E	E	N	E	
Subclínico	D	N	N	N	N	NA	
Tireotoxicose T_3	D	N	N	E	N	NA	
Tumor secretor de TSH	E	E	E	E	N	NA	
Tumor secretor de TRH	E	E	E	E	N	NA	
Factício							
Ingestão de T_4	D	E	E	E	D/N	D	Resposta aumentada do RAIU à administração de TSH
Ingestão de T_3	D	N	N	E	D/N		
Gravidez	N	E	N	E	E	X	
Com hipertireoidismo	N	E	E	E	E	X	
Com hipotireoidismo	E	E	D	E	E	X	E da T_4 e T_3 para valores de referência
Aumento hereditário da TBG					E		
Diminuição hereditária da TBG	N	D	N		D		
Tireoidite de Hashimoto	V	V	V	V		V	Anticorpos antitireoidianos; biopsia
Bócio	N	N	N	N	N	A	Biopsia
Carcinoma da tireoide	N	N	N	N	E	N	E da calcitonina sérica no CA medular; E da Tg no diferenciada
Nefrose	N	D	D		D	IV	
Efeitos de fármacos							
Tiroxina	D	E					
Iodo inorgânico	E						
Meios de contraste radiopacos		E	E				
Estrogênio; anovulatórios orais		E	N				
Testosterona	N	D	N	D	D		D TBG
ACTH e corticosteroides	N	D	N	D	D		D TBG
Dilantin	V/E	D	N	N	D		Resistência tecidual à T_4
Hipófise apenas	E	E	E				A administração de T_4 não suprime o TSH
Tecido generalizado	V/E	V/E	V/E				

0, ausente; A, anormal; D, diminuição; E, elevação: N, normal: NA, não útil; TT_4, tiroxina total: V, variável; DV, diminuição variável; IV,

elevação variável; X, contraindicado. O teste sublinhado indica uma alteração diagnóstica mais útil.

*Formas de doença não tireoidiana (síndrome do enfermo eutireoidiano).

Valores elevados

- Maioria dos pacientes com carcinoma da tireoide diferenciado, mas não com carcinoma da tireoide indiferenciado ou carcinoma medular da tireoide
- Hipertireoidismo – rápido declínio após tratamento cirúrgico; declínio gradual após tratamento com iodo radioativo
- Tireoidite silenciosa (indolor)
- Bócio endêmico (alguns pacientes)
- Insuficiência hepática pronunciada

Valores diminuídos

- Agenesia da tireoide em recém-nascidos
- Tireoidectomia total ou destruição por radiação.

❑ Limitações

- O teste da Tg não é recomendado para o diagnóstico inicial dos carcinomas da tireoide. A presença de Tg em derrames pleurais indica câncer de tireoide diferenciado metastático
- O teste da Tg não deve ser usado em pacientes com doenças da tireoide preexistentes
- Autoanticorpos anti-Tg: o soro do paciente deve ser sempre submetido à triagem inicial para esses anticorpos (presentes em < 10% dos indivíduos). Nesses casos, pode-se medir o mRNA da Tg utilizando a RT-PCR
- Como os autoanticorpos contra a Tg podem interferir tanto nos imunoensaios competi-tivos quanto nos ensaios imunométricos para Tg, todos os pacientes devem ser submeti-dos para a triagem para autoanticorpos anti-Tg por um imunoensaio sensível; os estudos de recuperação não são adequados para descartar a possibilidade de interferência para esses autoanticorpos
- Os anticorpos anti-Tg estão presentes na maioria dos pacientes com tireoidite de Hashi-moto, mas também são encontrados em cerca de 3% dos indivíduos saudáveis
- Deve-se estabelecer um intervalo de pelo menos 6 semanas após a tireoidectomia ou o tratamento com iodo-125 para a realização do teste de Tg. Alguns relatórios indicaram que os níveis de Tg podem permanecer elevados por várias semanas após tratamento bem-sucedido. Neste caso, as determinações seriadas estimadas em relação a um valor basal pós-tratamento estabelecido para o paciente ainda podem ser valiosas para monitoramento
- Muitas armadilhas técnicas na determinação da Tg incluem variabilidade entre méto-dos, valores de referência apropriados, sensibilidade funcional subótima, efeitos de gancho, interferências do HAMA. O método RIA é relativamente resistente às influências da TGAB e do HAMA
- Um método de HPLC-EM mais recente é oferecido por muitos laboratórios comerciais e pode ser usado nos casos de suspeita de interferência da TGAB.

TIROXINA, LIVRE (FT_4)

❑ Definição

- Tanto a forma livre quanto a forma ligada de T4 e T_3 estão presentes no sangue. Mais de 99% da T_4 e da T_3 circulam no sangue ligados a proteínas transportadoras, de modo que menos de 1% encontra-se livre. É este nível de hormônio não ligado ou livre que se correlaciona com o estado funcional da tireoide na maioria dos indivíduos. A FT_4 é habitualmente de 0,02 a 0,04 da T_4 total (ver Tabela 16.81)
- Valores de referência (adultos): 0,58 a 1,64 ng/dℓ

- ▼ Mulheres gávidas:
  - Primeiro trimestre: 0,73 a 1,13 ng/d z l
  - Segundo trimestre: 0,54 a 1,18 ng/d z l
  - Terceiro trimestre: 0,56 a 1,09 ng/d z l

❑ Uso

- A FT 4 fornece valores corrigidos em pacientes nos quais a T_4 total encontra-se alterada em virtude de alterações das proteínas séricas ou dos locais de ligação (p. ex., gravidez, fármacos [como androgênios, estrogênios, anovulatórios orais, fenitoína], níveis altera-dos de proteína sérica [p. ex., nefrose])
- O monitoramento da restauração para valores de referência constitui o único critério laboratorial para estimar a dose de reposição apropriada de levotiroxina, visto que são necessárias 6 a 8 semanas para que o TSH possa refletir essas alterações
- Em geral, não tem utilidade, a não ser que haja suspeita de doença hipofisária/hipotalâ-mica.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipertireoidismo
- Hipotireoidismo tratado com tiroxina
- Síndrome do paciente eutireóideo
- Pacientes ocasionais com mola hidatidiforme ou coriocarcinoma com elevações pronunciadas da hCG podem exibir aumento da FT_4, níveis suprimidos de TSH e resposta ate-nuada do TSH à estimulação do TRH; normalização com tratamento efetivo da doença trofoblástica; desidratação grave (pode ser de > 6,0 ng/dℓ).

Valores diminuídos

- Hipotireoidismo
- Hipotireoidismo tratado com tri-iodotironina
- Síndrome do paciente eutireóideo

❑ Limitações

- Os ensaios para FT4 com base em diálise de equilíbrio direta são considerados os méto-dos de referência
- Os ensaios para FT4 estão sujeitos a leituras não acuradas em gestantes. Os estudos realizados mostraram que a medição do índice de FT_4 é mais confiável do que os imunoensaios de T_4 livre em gestantes
- A terapia com anticonvulsivantes (especialmente fenitoína) pode resultar em níveis di-minuídos de FT_4, devido ao metabolismo hepático aumentado e, secundariamente, ao deslocamento do hormônio dos locais de ligação.

TIROXINA, TOTAL (T_4)

❑ Definição

- A T4 é a principal secreção da glândula tireoide. Liga-se à TBG, pré-albumina e albumina no sangue. Nos tecidos, sofre desiodação a T_3, que produz ação hormonal e é responsável pela ação do hormônio
- Ver Tabelas 16.81 e s16.82 e Figura 16.5.

❑ Uso

- Reflete a atividade secretora; mostra-se útil no diagnóstico de hipo e hipertireoidismo, especialmente quando manifesto ou devido a doença hipofisária ou hipotalâmica
- Valores de referência: 6,09 a 12,23 µg/dℓ

- **Interpretação**
  - Não é afetada por:
    - Diuréticos mercuriais
    - Iodo não tireóideo

Tabela 16.82 Níveis de tiroxina livre (FT 4) e hormônio tireoestimulante (TSH) em várias condições.

		TSH sensível		
		Normal	**Baixo**	**Elevado**
	Normal	Eutireoide	Hipertireoidismo subclínico/no estágio inicial*	Hipotireoidismo subclínico/no estágio inicial †
			DNT	DNT
			Efeitos de fármacos (p. ex., L-dopa, glicocorticoides)	Efeitos de fármacos (p. ex., iodo, lítio, fármacos antitireóideos, amiodarona, alfa interferona)
			Terapia de reposição ou terapia com excesso de T 4 para hipotireoidismo	Terapia com T 4 insuficiente para hipotireoidismo
			Descartar a possibilidade de tirotoxicose	Primeiras 4 a 6 semanas de terapia para hipotireoidismo
T4	**Baixa**	Hipotireoidismo secundário	Hipotireoidismo secundário	Hipotireoidismo primário
		Efeitos de fármacos (p. ex., T 3, fenitoína, androgênios, salicilatos, carbamazepina, rifampicina)	DNT	Efeitos de fármacos (p. ex., iodo, lítio, fármacos antitireóideos, amiodarona)
			Efeitos de fármacos (p. ex., dopamina, T 3, corticosteroides)	Terapia com T 4 insuficiente para hipotireoidismo
			Hipertireoidismo por T 3 (p. ex., doença de Graves, bócio tóxico, tireoidite, hipertireoidismo factício/iatrogênico, *struma ovarii*, carcinoma da tireoide)	
	Elevada	DNT (p. ex., doença psiquiátrica e aguda)	DNT (p. ex., doença psiquiátrica e aguda)	Tumor secretor de TSH
		Ligação anormal (excesso de TBG, hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar, algumas proteínas monoclonais)	Hipertireoidismo primário‡	Resistência dos hormônios tireóideos
		Resistência dos hormônios tireóideos		
		Efeitos de fármacos (p. ex., estrogênio, iodo ou meios de contraste, tiroxina [factícia])		

T 3, tri-iodotironina; T 4, tiroxina; DNT, doença não tireóidea.

*Baixo nível de TSH com T 4 normal.

†Níveis elevados de TSH com T 4 normal.

‡Em 95% dos casos de tireotoxicose. O nível sérico de T 3 é necessário para o diagnóstico de tireotoxicose por T 3 nos outros 5% de casos de tireotoxicose.

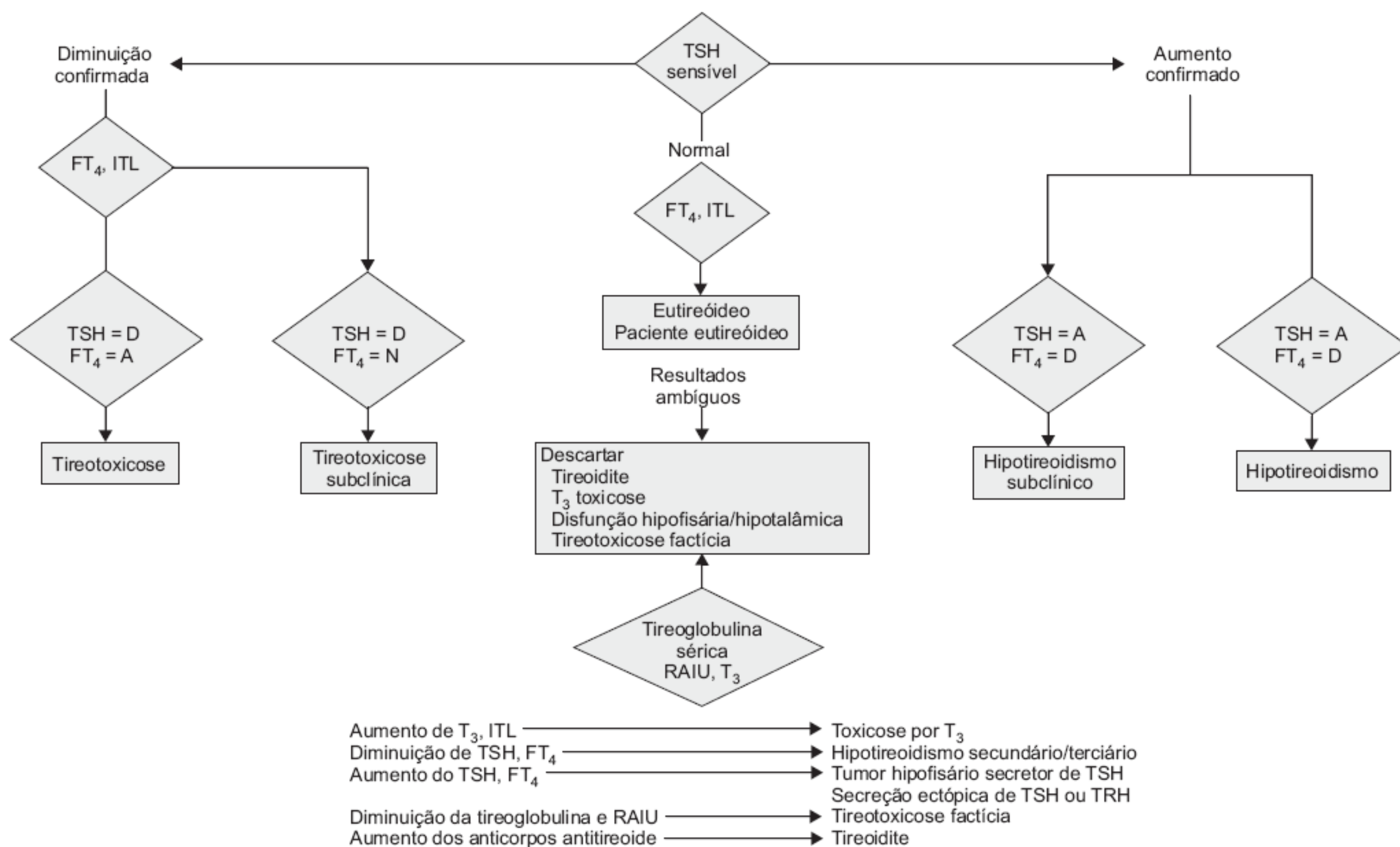


Figura 16.5 Algoritmo para prova de função da tireoide. (D, diminuição; A, aumento; N, normal.)

Valores elevados

- Hipertireoidismo
- Gravidez
- Fármacos e substâncias (p. ex., estrogênios, anovulatórios orais, D-tiroxina, extrato tire-óideo, TSH, amiodarona, heroína, metadona, anfetaminas, algumas substâncias radio-pacas para exames radiológicos [ipodato, ácido iopanoico])
- Síndrome do paciente eutireóideo
- Aumento da TBG ou pré-albumina de ligação da tiroxina anormal
- Hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar – a albumina liga-se à T4, mas não à T_3, mas avidamente do que o normal, causando alterações semelhantes àquelas da tireotoxicose (T_4 total de aproximadamente 20 μg/dℓ, razão de ligação do hormônio tireóideo normal, aumento do índice de T_4 livre), porém o paciente não está clinicamente tireotóxico
- Um nível sérico de T4 > 20 μg/dℓ indica habitualmente hipertireoidismo verdadeiro, e não aumento da TBG
- Esses valores podem ser encontrados em pacientes eutireóideos com aumento da TBG sérica
- Muito mais elevada nos primeiros 2 meses de vida do que nos adultos normais.

Valores diminuídos

- Hipotireoidismo
- Hipoproteinemia (p. ex., nefrose, cirrose)
- Certos fármacos (fenitoína, tri-iodotironina, testosterona, ACTH, corticosteroides)
- Síndrome do paciente eutireóideo
- Diminuição da TBG.

Valores normais

- Pacientes hipertireóideos com:
  - Tireotoxicose por T_3

- ▼ Hipertireoidismo factício devido a T_3 (Cytomel)
- ▼ Capacidade de ligação diminuída, devido à hipoproteinemia ou à ingestão de certos fármacos (p. ex., fenitoína, salicilatos).

❑ **Limitações**

- Vários fármacos podem interferir no resultado do teste.

TRANSFERRINA

❑ **Definição**

- A transferrina (TRF) transporta moléculas de Fe3+ circulantes. Normalmente, apenas cerca de um terço dos locais de ligação do ferro está ocupado (o restante é descrito como capacidade de ligação do ferro não saturada). A meia-vida da transferrina é de aproximadamente 8 a 10 dias. Os níveis plasmáticos são regulados principalmente pela disponibilidade de ferro e anemia ferropriva. Os níveis plasmáticos aumentam com tratamento bem-sucedido com ferro e retornam a seus valores normais
- Valores de referência: 202 a 336 mg/dℓ.

❑ **Uso**

- Diagnóstico diferencial de anemias.

❑ **Interpretação**

Valores elevados

- Anemia ferropriva; inversamente proporcional às reservas de ferro
- Gravidez, terapia com estrogênio, hiperestrogenismo.

Valores diminuídos

- Anemia microcítica hipocrômica da doença crônica
- Inflamação aguda
- Deficiência ou perda de proteína (p. ex., queimaduras, infecções crônicas, doenças crô-nicas [p. ex., várias doenças hepáticas e renais, neoplasias], nefrose, desnutrição).

❑ **Limitações**

- A trasnferrina no LCS aparece em sua forma dessializada, a proteína Tau (beta-2-transferrina). Essa forma pode ser identificada por eletroforese. A aplicação clínica para a identificação da proteína Tau consiste na investigação de rinorreia ou otorreia, nas quais a sua presença confirma a fonte de extravasamento do LCS através de fratura ou local cirúrgico ou traumático
- A transferrina parcialmente dessializada é um marcador de consumo maciço de álcool.

TRIAGEM PRÉ-NATAL

TRIAGEM PRÉ-NATAL NÃO INVASIVA*

❑ **Definição**

- A triagem pré-natal não invasiva (TPNI) tem por objetivo obter informações sobre doenças genéticas (p. ex., síndrome de Down) durante a gravidez pela análise do DNA fetal livre (*cell-free fetal* DNA) que circula no sangue materno e DNA materno, utilizando uma amostra de sangue obtida da mãe. O ACMG Policy Statement sobre "Triagem Pré-natal Não Invasiva para Aneuploidia Fetal" ressalta que os "resultados positivos devem ser seguidos de exame complementar invasivo antes que seja tomada qualquer

decisão sobre uma possível interrupção da gravidez". A TPNI não deve ser usada como exame complementar, mas como triagem

- Método de contagem: fragmentos de DNA sequenciados são classificados por cromos-somos e recalculados quanto à proporção de cada cromossomo no genoma total; a proporção de DNA de um cromossomo específico é comparada com a proporção esperada (ou seja, o cromossomo 21 deve representar 1,5% do genoma total). Qualquer desvio da proporção esperada fornece uma indicação de possível aneuploidia. Esse método in-vestiga o excesso do cromossomo em questão (ou seja, cromossomo 21). A trissomia do 21 deve aumentar a quantidade de DNA do cromossomo 21 do valor esperado de 1,5 a 2,25%. Uma desvantagem desse método é o fato de que, como o DNA materno constitui a maior parte da amostra, existe uma alteração muito pequena quando os DNA fetal e materno são analisados em combinação e não diferenciados
- Método panorama: diferencia os cromossomos fetais dos maternos. O DNA é extraído a partir (1) do DNA materno dos leucócitos e (2) DNA livre (*cell-free* DNA ou cf-DNA) contendo cf-DNA materno e fetal do plasma. O método panorama pesquisa a presença de marcadores característicos (SNP) tanto nos cromossomos fetais quanto no DNA livre (cf-DNA) contendo DNA tanto materno quanto fetal. Com a identificação dos cromossomos de origem materna, o método panorama separa os genótipos cromossômicos maternos (e paternos, quando disponíveis) da informação genotípica do DNA livre (cf-DNA), deixando, assim, apenas os genótipos cromossômicos fetais. Análises adicionais consideram *crossing-overs*, dados de frequência e possível número de cópias de cromossomos fetais para calcular a ploidia da amostra fetal.

❑ Uso

- Triagem fetal – os resultados positivos devem ser seguidos de exame complementar invasi-vo antes que seja tomada qualquer decisão sobre a possibilidade de término da gravidez
- Devem ser obtidas informações pré-triagem por um médico especializado em pré-natal, representante treinado ou conselheiro genético para assegurar que a paciente possa to-mar decisões informadas.

❑ Limitações

- A avaliação de risco limita-se, no momento atual, a aneuploidias fetais específicas (tris-somias do 13, 18 e 21). Algumas plataformas também efetuam a triagem para anormalidades dos cromossomos sexuais. Outras anormalidades citogenéticas ou genéticas (mutações de um único gene) ou distúrbios não serão detectados quando as trissomias do 21, 18 e 13 são as únicas aneuploidias identificadas
- A TPNI não detecta anormalidades cromossômicas, como translocações desequilibra-das, deleções e duplicações
- A TPNI não é capaz de diferenciar formas específicas de aneuploidia, um extracromos-somo *versus* translocação Robertsoniana ou mosaicismo de baixo nível
- Os resultados não informativos do teste, em consequência do isolamento insuficiente de DNA fetal livre, podem levar a um atraso no estabelecimento do diagnóstico ou eliminar a disponibilidade de informações para determinação do risco
- Os médicos devem verificar o prazo de tempo disponível antes de oferecer a TPNI a pacientes, se o tempo constituir um fator importante na tomada de decisão reprodutiva
- A TPNI não substitui a utilidade de uma ultrassonografia no primeiro trimestre
- No momento atual, dispõe-se de dados limitados sobre o uso da TPNI em gestações gemelares e de mais de dois fetos
- A TPNI não desempenha nenhum papel na previsão de complicações no final da gra-videz
- Mais informações disponíveis: GREGG *et al*. ACMG sobre triagem pré-natal não invasiva para aneuploidia fetal.

TRIAGEM PRÉ-NATAL, PRIMEIRO TRIMESTRE*

❑ **Definição**

- Realizada entre 11 e 13 semanas de gestação, a triagem no primeiro trimestre combina a idade materna e dois marcadores bioquímicos séricos: a proteína plasmática associada à gravidez A (PAPP-A) e a β-hCG. Inclui também a medida da translucência nucal (TN) do feto.

❑ **Uso**

- Avaliação do risco de trissomia do 21.

❑ **Interpretação**

- TN aumentada associada à trissomia do 13, trissomia do 18, trissomia do 21, triploidia do 45, X e outras aberrações cromossômicas
- O perfil bioquímico da trissomia do 21 tipicamente apresenta nível elevado de β-hCG e nível diminuído de PAPP-A
- A trissomia do 18 caracteriza-se por redução da β-hCG e diminuição da PAPP-A
- A TN combinada com o perfil sérico materno detecta aproximadamente 85% das gestações com trissomia do 21, com taxa de triagem positiva de 5%.

❑ **Limitações**

- Não detecta defeitos do tubo neural
- Detecta menos gestações afetadas do que as modalidades combinadas de triagem no primeiro e no segundo trimestres
- A medida da TN exige um profissional experiente em ultrassonografia.

TRIAGEM PRÉ-NATAL, SEGUNDO TRIMESTRE

❑ **Definição**

- Realizado entre 15 e 22 semanas de gestação, a triagem quádrupla combina a idade materna com quatro marcadores bioquímicos do soro: a hCG, a inibina A, a AFP e o estriol não conjugado para avaliar o risco de trissomia do 21 e trissomia do 18.

❑ **Uso**

- Avaliação do risco para trissomia do 21 (síndrome de Down), trissomia do 18 e defeitos do tubo neural aberto.

❑ **Interpretação**

- O perfil para trissomia do 21 tipicamente apresenta níveis elevados de hCG e inibina A, com baixos níveis de AFP e estriol não conjugado
- A trissomia do 18 está associada a baixos níveis de hCG, AFP e estriol. (A inibina A não contribui para o perfil de risco da trissomia do 18.)
- Diferentes centros utilizam pontos de corte distintos, equilibrando a taxa de detecção em relação à quantidade de procedimentos invasivos realizados. Um ponto de corte de 1:270 (taxa de triagem positiva de cerca de 5%) detecta aproximadamente 80% das gestações com trissomia do 21 e trissomia do 18.

❑ **Limitações**

- Detecta menos gestações afetadas do que as modalidades de triagem combinadas do primeiro semestre e segundo trimestre
- Não possibilita a tomada de decisão no primeiro trimestre quanto ao término de uma gestação afetada.

TRIAGEM PRÉ-NATAL COMBINADA SEQUENCIAL (1º E 2 º TRIMESTRES)

❑ Definição

- A triagem integrada combina as triagens de primeiro e segundo trimestres para fornecer um resultado após o término da triagem de segundo trimestre
- A triagem sequencial fornece o risco após o primeiro trimestre, se ele for superior a um ponto de corte específico, e fornece o risco combinado após o segundo trimestre, se o risco do primeiro trimestre não é mais alto do que o ponto de corte. Pode ser ainda dividido em triagem por etapas e contingente
  - Triagem por etapas: recomenda-se diretamente um exame complementar invasivo a mulheres cujo risco é superior a determinado ponto de corte depois da triagem do primeiro trimestre, enquanto se recomenda a triagem do segundo trimestre para mulheres cujos riscos estão abaixo do ponto de corte
  - Triagem contingente: recomenda-se um exame complementar a mulheres de alto risco, enquanto se recomenda uma triagem de segundo trimestre para aquelas com risco intermediário; as mulheres de baixo risco não realizam nenhum teste adicional
  - Alguns centros preferem dividir as pacientes apenas em dois grupos: aquelas com alto risco, para as quais se recomenda um exame invasivo, e aquelas que irão realizar testes de segundo trimestre.

❑ Uso

- Avaliação do risco para trissomia do 18, trissomia do 21 e defeitos do tubo neural
- A ultrassonografia na triagem do primeiro trimestre também contribui para a detecção de outras anormalidades cromossômicas.

❑ Interpretação

- Aproximadamente 95% de detecção de trissomia do 21, com taxa de triagem positiva de 5%.

❑ Limitações

- As pacientes que não aderem podem não retornar para a realização da triagem do se-gundo semestre.

Leitura sugerida

American College of Obstetrics and Gynecology. Practice Bulletin, Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists #77, Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. 2007; 109:217–227.

Driscoll DA, Gross S. Prenatal screening for aneuploidy. *N Engl J Med.* 2009; 360:2556–2562.

TRIGLICERÍDIOS

❑ Definição

- Os triglicerídios, que são um tipo de gordura, constituem uma importante fonte de energia para o corpo. Os triglicerídios são, em sua maioria, armazenados no tecido adiposo como glicerol, monoglicerídios e ácidos graxos, os quais são convertidos pelo fígado em triglicerídios. Após a ingestão de alimento, observam-se níveis aumentados de triglicerídios no sangue. Os triglicerídios provenientes do intestino circulam pelo sangue até o tecido adiposo para armazenamento, e são transportados, em sua maioria, por lipoproteínas no sangue. Dos triglicerídios totais, cerca de 80% encontram-se nas VLDL e 15% nas LDL, que desempenham um importante papel no metabolismo como fonte energética e transportadores da gordura alimentar
- Valores de referência: ver Tabela 16.83.

Tabela 16.83 Diretrizes do Programa de Educação Nacional sobre o Colesterol para Triglicerídios.*

Nível de triglicerídios (mg/dℓ)	Categoria

< 150	Normal
150 a 199	Limítrofe alto
200 a 499	Alto
500	Muito alto

❑ Uso

- Os níveis elevados de triglicerídios no sangue estão associados ao risco aumentado de doença cardiovascular e arteriosclerose.

❑ Interpretação

- Concentrações associadas a certos distúrbios:
  - Níveis inferiores a 150 mg/dℓ não estão associados a qualquer doença
  - Níveis de 250 a 500 mg/dℓ estão associados à doença vascular periférica; podem constituir um marcador para pacientes com formas genéticas de hiperlipoproteinemias, que necessitam de tratamento específico
  - Níveis de mais de 500 mg/dℓ estão associados a um alto risco de pancreatite
  - Níveis acima de 1.000 mg/dℓ estão associados a hiperlipidemia, especialmente do tipo I ou tipo V; risco substancial de pancreatite
  - Níveis superiores a 5.000 mg/dℓ estão associados a xantoma eruptivo, arco corneano, lipemia retiniana e aumento do fígado e do baço.

Valores elevados

- Hiperlipoproteinemia tipos I, IIb, III, IV e V
- Doença de armazenamento do glicogênio (doença de Von Gierke)
- Diabetes melito
- Hipotireoidismo
- Nefrose, doença renal crônica
- Pancreatite
- Doença hepática, alcoolismo
- Síndrome de Werner
- Síndrome de Down
- Infarto do miocárdio
- Gota.

Valores diminuídos

- Abetalipoproteinemia
- Desnutrição
- Hipertireoidismo
- Hiperparatireoidismo
- Síndrome de má absorção.

❑ Limitações

- Os fatores que aumentam os níveis de triglicerídios incluem consumo de alimento e de álcool (o jejum deve ser de 12 h [24 h para consumo de álcool]); corticosteroides, inibidores da protease para HIV, betabloqueadores e estrogênios; gravidez; doença aguda; tabagismo; e obesidade
- Os fatores que diminuem os níveis de triglicerídios incluem exercício e perda de peso
- A variação diurna faz com que os triglicerídios sejam mais baixos pela manhã e mais altos depois do meio-

dia.

❑ Outras considerações

- O soro para determinação dos triglicerídios e cálculo de LDL-C exige um jejum de 12 h.

Leitura sugerida

National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute's National Cholesterol Education Program. http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/. Accessed November 18, 2010

TRI-IODOTIRONINA (T_3)

❑ Definição

- A T4 (tiroxina) é convertida em T_3 nos tecidos periféricos; aproximadamente 20% são sintetizados pelas células foliculares. A maior parte da T_3 é transportada ligada às proteínas; apenas 0,3% encontra-se no estado livre não ligado (ver Tabela 16.81 e Figura 16.5)
- Valores de referência:
- T3 total: 87 a 178 ng/dℓ
- T3 livre: 2,5 a 3,9 pg/mℓ.

❑ Uso

- Diagnóstico de tireotoxicose por T3 (quando o TSH está suprimido, porém a T_4 está normal) ou quando a FT_4 está normal mas existem sinais/sintomas de hipertireoidismo
- Avaliação de casos nos quais os valores de FT4 são limítrofes elevados
- Avaliação de casos em que a omissão do diagnóstico de hipertireoidismo não é desejável (p. ex., fibrilação atrial inexplicada)
- Monitoramento da evolução do hipertireoidismo
- Monitoramento da terapia de reposição com T4 – é melhor do que a T_4 ou FT_4, porém o TSH é preferível a ambas
- Previsão do resultado da terapia com agentes antitireóideos em pacientes com doença de Graves
- Avaliação da tireotoxicose induzida por amiodarona
- Trata-se de um bom indicador bioquímico da gravidade da tireotoxicidade no hiperti-reoidismo
- A T3 livre fornece valores corrigidos em pacientes nos quais a T_3 total está alterada, devido a alterações nas proteínas séricas ou nos locais de ligação (p. ex., gravidez), fármacos (p. ex., androgênios, estrogênios, anovulatórios orais, fenitoína) níveis alterados de proteínas séricas (p. ex., nefrose).

❑ Interpretação

Valores elevados

- Ocorrem concentrações elevadas de T3 na doença de Graves e na maioria das outras causas clássicas de hipertireoidismo.

Valores diminuídos

- Ocorrem concentrações diminuídas em doenças hipotireóideas primárias, como tireoidi-te de Hashimoto e hipotireoidismo neonatal, ou no hipotireoidismo secundário, devido a defeitos no nível do hipotálamo-hipofisário
- Podem diminuir em ≤ 25% em indivíduos idosos saudáveis, enquanto a FT_4 permanece normal.

❑ Limitações

- O nível sérico de T3 acompanha o de FT_4; trata-se de um indicador precoce de hipertireoidismo, porém o

TSH é superior

- Não é recomendada para o diagnóstico do hipotireoidismo; os valores diminuídos têm significado clínico mínimo
- Mais de 99% da concentração total de T3 e T_4 estão ligados a proteínas séricas, não estando disponíveis para exercer atividade biológica. Apenas a fração livre (< 1%) é que está prontamente disponível para ligar-se a seu receptor e estimular uma resposta do órgão ou tecido-alvos
- Valores abaixo do limite inferior dos valores de referência esperados podem ser causa-dos por diversas condições, incluindo doença não tireóidea, estresse agudo e crônico e hipotireoidismo.

TRI-IODOTIRONINA (T_3), CAPTAÇÃO EM RESINA

❑ Definição

- Mede os locais de ligação não ocupados na TBG. Não fornece uma medida da concen-tração de T_3, que é determinada por outros métodos para o diagnóstico de tireotoxicose por T_3. Atualmente substituído pela T_4 livre (ver Tabela 16.77)
- Valores de referência: valor mediano de 40,0% (0,40) com faixa não paramétrica de 95% de 32,0 a 48,4%.

❑ Uso

- Apenas com a determinação simultânea do nível sérico de T4 para calcular T_7, a fim de descartar a possibilidade de que o aumento da T_4 total seja devido a uma elevação da TBG
- A captação de T3 em resina é inversamente proporcional aos locais de ligação não saturados do hormônio
- A T4 total × captação de T_3 em resina é proporcional à T_4 livre e inversamente proporcional ao TSH.

❑ Interpretação

- Diminui quando aumenta a proteína de ligação (gravidez)
- Aumenta quando diminui a proteína de ligação (hipertireoidismo).

❑ Limitações

- Normal na gravidez com hipertireoidismo, bócio atóxico e uso de certos fármacos (p. ex., mercuriais, iodo)
- Em alguns casos de doença não tireóidea grave, a captação de T3 em resina não compensa totalmente e não ajusta a T_4 na faixa normal.

TROMBOELASTOGRAMA

❑ Definição

- O tromboelastograma (TEG) utiliza um equipamento (analisador TEG) que registra o processo da coagulação sanguínea, incluindo fibrinólise e defeitos plaquetários. Mede *in vitro* a cinética de formação e dissolução dos coágulos por um processo mecânico, que monitora alterações de elasticidade de cisalhamento muito baixo. Os diferentes parâmetros representam aspectos distintos da hemostasia do paciente.

❑ Uso

- O TEG é comumente utilizado para oxigenação extracorpórea, proporcionando uma rá-pida avaliação da anticoagulação (heparina), restauração da coagulação com uso de sulfato de protamina, fibrinólise excessiva e função plaquetária durante o procedimento
- Foi demonstrado que reduz a quantidade de hemácias ou plaquetas transfudidas durante a cirurgia cardíaca

a céu aberto ou pouco depois de seu término.

TROPONINAS, TROPONINA I E TROPONINA T (CARDIOESPECÍFICAS)

❑ Definição

- A troponina T e a troponina I cardíacas, também conhecidas como TnI, TnT, cTnI, cTnT e cTn, são proteínas reguladoras cardíacas específicas para o miocárdio, que controlam a interação entre actina e miosina mediada pelo cálcio. A troponina I permanece elevada por mais tempo do que CK-MB e é mais específica, e a cTnI é mais sensível, porém menos específica
- Valores de referência:
  - Troponina T: 0,0 a 0,1 ng/mℓ
  - Troponina I: 0,0 a 0,04 ng/mℓ

❑ Uso

- A troponina cardíaca constitui o teste preferido para o diagnóstico de síndrome coro-nariana aguda (SCA). A cTn estabelece o diagnóstico de necrose miocárdica irreversível (p. ex., anoxia, contusão, inflamação), mesmo quando as alterações do ECG ou a CK-MB não são diagnósticas (o que ocorre em ≤ 50% dos pacientes com SCA). É importante assinalar que várias condições patobiológicas distintas podem causar elevação da troponina, porém nem todas envolvem necrose dos miócitos
- O diagnóstico de infarto do miocárdio baseia-se na elevação e queda da troponina cardí-aca, juntamente com outros fatores clínicos (ver Capítulo 3). Entretanto, a determinação seriada normal de cTn descarta a possibilidade de necrose miocárdica
  - Em pacientes com síndrome clínica compatível com SCA, a obtenção de uma concentração máxima que ultrapassa o 99º percentil de valores para um grupo de controle de referência deve ser considerada como indicador de mortalidade aumentada, infarto do miocárdio e eventos isquêmicos recorrentes
  - Nos pacientes com SCA e resultados da cTnI e cTnT acima do limite de decisão, devese considerar a ocorrência de lesão miocárdica, com perfil de alto risco
  - A elevação da troponina acima do 99º percentil devido a mecanismos patobiológicos (ver adiante) distintos da necrose miocárdica também apresenta um perfil de risco elevado para morbidade a curto e a longo prazos
  - Teste da troponina na admissão hospitalar, seguido de amostras seriadas com horário de coleta com base nas circunstâncias clínicas. A cTnI pode permanecer elevada por ≤ 9 dias, enquanto a cTnT pode permanecer aumentada durante ≤ 14 dias
  - A longa duração de aumento da cTn proporciona uma janela diagnóstica mais longa do que a CK-MB, mas pode dificultar o reconhecimento de reinfarto. O reinfarto recorrente é diagnosticado se for observado um aumento de 20% na troponina dentro de 3 a 6 h após a avaliação inicial
  - A cTn é tão sensível quanto a CK-MB durante as primeiras 48 h após IAM (> 85% de concordância com a CK-MB); a sensibilidade é de 33% de 0 a 2 h, de 50% de 2 a 4 h e de 75% de 4 a 8 h, aproximando-se de 100% a partir de 8 h após o início da dor torácica. Podem ser necessárias ≤ 12 h para que todos os pacientes apresentem aumento. A sensibilidade permanece alta por 6 dias. A especificidade aproxima-se de 100%
- Os valores seriados da cTn podem constituir um indicador de rejeição de aloenxerto car-díaco. Na seleção de doadores de coração, uma cTnT > 1,6 ng/mℓ fornece uma previsão de fracasso precoce do enxerto com S/E = 73%/94%; uma cTnT > 0,1 ng/mℓ fornece uma previsão de fracasso precoce de enxerto com S/E = 64%/> 98%
- As medições das troponinas também são úteis no diagnóstico diferencial de lesão da musculatura esquelética. Valores normais da cTn descartam a possibilidade de necrose miocárdica em pacientes com níveis aumentados de CK de origem musculoesquelética (p. ex., exercício físico vigoroso)

- Úteis no diagnóstico de IAM perioperatório, quando a CK-MB pode estar elevada em consequência de lesão dos músculos esqueléticos
- A troponina também pode estar aumentada em < 50% dos pacientes com pericardite aguda. Um valor de < 0,5 ng/mℓ indica ausência de lesão miocárdica. Por outro lado, um valor de > 2,0 ng/mℓ indica a ocorrência de alguma necrose miocárdica.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Infarto do miocárdio
- Traumatismo cardíaco, incluindo ablação, marca-passo, cardioversão, cirurgia cardíaca
- ICC (aguda e crônica)
- Dissecção aórtica, doença da valva aórtica ou miocardiopatia hipertrófica
- Taquiarritmias ou bradiarritmias ou bloqueio cardíaco
- Miocardite
- Rabdomiólise com lesão cardíaca
- Hipotensão
- Síndrome de balonização apical
- Insuficiência renal
- Doença neurológica aguda (acidente vascular encefálico ou hemorragia subaracnóidea)
- Doença infiltrativa (amiloide, sarcoide)
- Toxicidade farmacológica (doxorrubina, 5-fluoruracila, trastuzumabe, veneno de ser-pente)
- Pacientes em estado crítico (especialmente SARA e sepse)
- Queimaduras (especialmente quando acometem > 30% da área de superfície)
- Erro laboratorial técnico
- Altas concentrações de fosfatase alcalina (interferência em alguns ensaios para cTnI).

❑ Limitações

- A cTnT pode estar aumentada em alguns pacientes com lesão do músculo esquelético e distrofia miotônica, mas não nos ensaios de terceira geração. A cTnI não é aumentada por lesão do músculo esquelético, tornando-a mais altamente específica para lesão do miocárdio
- Os anticorpos heterófilos constituem um dos motivos mais comuns de obtenção de re-sultados falso-positivos, devido à interferência no imunoensaio. Anticorpos antimurinos humanos, autoanticorpos e fator reumatoide também podem causar resultados falsopositivos, além de hemólise da amostra ou coágulos de fibrina na amostra
- Infelizmente, os ensaios *point-of-care* não são, em sua maioria, tão sensíveis quanto aqueles realizados em laboratórios centrais. Se um único valor estiver desproporcional em relação aos outros, recomenda-se efetuar uma nova centrifugação e análise da amostra *point-of-care*
- Como a troponina tem a capacidade de detectar a presença de doença nos estágios muito iniciais e indica um prognóstico mais sombrio quando elevada, se houver suspeita de fatores de confusão para análise laboratorial da troponina, recomenda-se fortemente o uso de outros biomarcadores cardíacos, além de exame de imagem cardíaca direta (ou biopsia para receptores de transplante).

Leitura sugerida

Apple FS, Jesse RL, Newby LK *et al*. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007; 53(4):547–551.

Jaffe AS. The clinical impact of the universal diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med*. 2008;

46(11):1485–1488.

Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL *et al*. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2007; 115(13):e356–e375.

Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction incidence and clinical significance. *Chest.* 2004; 125(5):1877–1884.

Starrow AB, Apple FS, Wu AH *et al*. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: point of care testing, oversight, and administration of cardiac biomarkers for acute coronary syndromes. *Point Care.* 2007; 6(4):215–222.

Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Redefinition myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2525–2538; *Circulation*. 2007; 116:2634–2653; *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:2173–2195.

Vafaie M, Biener M, Mueller M *et al*. Analytically false or true positive elevations of high sensitivity cardiac troponin: a systematic approach. *Heart.* Online April 25. Doi: 10.1136/heartjnl-2012-303202

UREIA

❑ Definição

- O catabolismo das proteínas e dos ácidos nucleicos resulta na formação de ureia e amô-nia. A ureia é sintetizada principalmente no fígado, e > 90% são excretados pelos rins
- Valores de referência: 7 a 23 mg/dℓ.

❑ Uso

- Teste de triagem mais amplamente usado para avaliação da função renal
- Juntamente com a creatinina sérica, os níveis de ureia no sangue ajudam no diagnóstico diferencial da hiperuricemia pré-renal, renal e pós-renal
- Diagnóstico de insuficiência renal: livremente filtrada no glomérulo; ≤ 50% são reab sorvidos
- Avaliação da função glomerular: um nível de ureia sanguínea de 10 a 20 mg/dℓ sempre indica uma função glomerular normal
- Na doença renal crônica, a ureia sanguínea correlaciona-se melhor com os sinais/sintomas de uremia do que a creatinina sérica
- Fornece evidências de hemorragia digestiva alta
- Avaliação de pacientes que necessitam de suporte nutricional para o catabolismo exces-sivo, como, por exemplo, queimaduras, câncer.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Comprometimento da função renal. Um nível sanguíneo de ureia de 50 a 150 mg/dℓ indica grave comprometimento da função renal. Uma elevação acentuada da ureia sanguínea (150 a 250 mg/dℓ) praticamente fornece uma evidência conclusiva de grave comprometimento da função glomerular
- Azotemia pré-renal – qualquer causa de redução do fluxo sanguíneo renal:
  - ICC
  - Depleção de sal e de água (vômitos, diarreia, diurese, sudorese)
  - Choque
- Azotemia pós-renal – qualquer obstrução do trato urinário (aumento da razão ureia sanguínea:creatinina)
- Aumento do catabolismo proteico (o nível sérico de creatinina permanece normal)
  - Hemorragia no trato GI
  - IAM

- Estresse.

Valores diminuídos

- Diurese (p. ex., com hiper-hidratação, frequentemente associada a baixo catabolismo proteico)
- Lesão hepática grave (p. ex., fármacos, intoxicação, hepatite). Um baixo nível de ureia no sangue de 6 a 8 mg/dℓ está frequentemente associado a estados de hiper-hidratação ou doença hepática
  - Utilização aumentada de proteína para síntese (p. ex., final da gravidez, lactância, acromegalia, desnutrição, hormônios anabolizantes)
  - Dieta (p. ex., hipoproteica e rica em carboidratos, alimentação IV apenas, comprometimento da absorção [doença celíaca], desnutrição)
  - Síndrome nefrótica (alguns pacientes)
  - SIHAD
  - Hiperamonemias hereditárias (a ureia está praticamente ausente no sangue).

❑ Limitações

- Os níveis de ureia aumentam com a idade e o teor de proteína da dieta
- Os corticosteroides, as tetraciclinas e os fármacos que causam nefrotoxicidade frequen-temente aumentam a ureia sanguínea
- A presença de íons amônio em anticoagulantes pode produzir resultados falsamente elevados.

UREIA, URINA

❑ Definição

- A ureia é uma substância de baixo peso molecular, que é livremente filtrada pelos glo-mérulos, sendo a maior parte excretada na urina, embora quantidades variáveis sejam absorvidas ao longo do néfron. A ureia urinária é uma medida da degradação proteica do corpo. A ureia é excretada pelos rins, de modo que a excreção de ureia pode refletir a função renal. Cerca de 50% da excreção urinária de solutos e 90 a 95% da excreção total de nitrogênio são compostos de ureia em condições normais
- Valores de referência:
  - Urina de 24 h: 2 a 20 g/dia
  - Urina aleatória:
    - Homens: 2,8 a 9,8 g/g de creatinina
    - Mulheres: 3,1 a 11,6 g/g de creatinina.

❑ Uso

- Determinação do equilíbrio proteico e da quantidade de proteína nutricional necessária para pacientes em estado grave.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Aporte excessivo de proteínas e/ou degradação aumentada das proteínas no corpo
- Hipertireoidismo.

Valores diminuídos

- Desnutrição
- Lesão renal e insuficiência de qualquer etiologia
- Crianças e lactentes normais em crescimento
- Gravidez

- Dieta pobre em proteínas e rica em carboidratos
- Doença hepática.

❑ **Limitações**

- Os níveis aumentam com a idade e o conteúdo de proteína na dieta
- A administração de GH, testosterona e insulina diminui os níveis urinários.

URINA, EXAME COMPLETO

❑ **Definição**

- O método de fita reagente é comumente usado para efetuar a avaliação química da uri-na. Os testes bioquímicos realizados com mais frequência com tiras reagentes incluem densidade específica, pH, proteínas, glicose, cetonas, sangue, esterase leucocitária, nitri-to, bilirrubina e urobilinogênio
- Densidade específica: A densidade é uma medida das substâncias dissolvidas presentes na urina. Trata-se de uma propriedade física da urina e uma expressão de concentração
- Cor: A cor da amostra é medida por comparação com 4 comprimentos de onda de luz conhecidos (vermelho, violeta, azul e verde), que são utilizados para determinar a cor e tonalidade da amostra
- Aspecto: A aparência límpida ou turva da amostra de urina é medida passando um feixe de luz pela amostra e determinando a luz dispersa. A quantidade de luz dispersa aumenta à medida que a amostra se torna mais turva. A aparência da urina é descrita como límpida, turva ou extremamente turva pH: Juntamente com os pulmões, os rins constituem o principal regulador do equilíbrio acidobásico. A determinação do pH fornece informações valiosas para avaliar e tratar doenças e determinar a propriedade de uma amostra para exame bioquímico. A urina recentemente eliminada tem um pH de 5,0 a 6,0. O pH da urina pode ser controlado por regulação dietética e medicação
- Glicose: A glicosúria indica habitualmente hiperglicemia devido ao diabetes melito, mas também pode ser observada em pacientes com outras causas de hiperglicemia, em pacientes com disfunção renal e durante a gravidez, devido à filtração glomerular aumentada. Em crianças, especialmente com menos de 2 anos de idade, é importante efetuar uma triagem para açúcar redutor
- Proteínas: A presença de proteína na urina indica principalmente a existência de doença renal, porém o seu aparecimento na urina nem sempre significa uma doença renal. A tira reagente é essencialmente sensível à albumina
- Bilirrubina: O aparecimento de bilirrubina urinária pode constituir um sinal de doença hepática ou obstrução biliar extra ou intra-hepática
- Urobilinogênio: A urina normal contém uma pequena quantidade de urobilinogênio. Quantidades aumentadas aparecem nas anemias hemolíticas e na disfunção hepática
- Sangue: Igualmente específico para hemácias, Hb ou mioglobina presentes na urina. Pode-se observar a presença de hematúria devido a sangramento em consequência de traumatis-mo ou irritação. Ocorre hemoglobinúria quando há lise dos eritrócitos nas vias urinárias, hemólise intravascular ou reações transfusionais. A urina muito diluída ou extremamente alcalina também pode resultar em lise das células. A mioglobinúria indica destruição muscular, que pode ocorrer na hipotermia, convulsões e esforço físico extenso Cetonas: A cetonúria aparece quando existe uma utilização aumentada de gordura, em lugar de carboidrato, para o metabolismo. As condições de cetonúria incluem DM, vômitos e consumo inadequado de carboidratos, devido à inanição ou redução do peso corporal, ou gravidez
- Nitritos: Detecta-se a presença de bactérias, especificamente bactérias gram-negativas. Essa análise fornece um meio rápido e econômico de detectar bacteriúria significativa causada por bactérias redutoras de nitratos. É limitada por diversos fatores, incluindo características dos microrganismos, fatores dietéticos, tempo de retenção urinária e armazenamento da amostra
- Leucócitos: A presença de leucócitos é um indicador de inflamação; são detectados leu-cócitos lesados e

intactos

- Valores de referência: ver Tabela 16.84.

Tabela 16.84 Valores de referência para exame de urina.

Teste	Valor de referência
Cor	Amarela
Aspecto	Límpido
Densidade	1,000 a 1,030
pH	4,6 a 8,0
Proteína	Negativa
Glicose	Negativa
Cetona	Negativa
Bilirrubina	Negativa
Sangue oculto	Negativo
Nitritos	Negativos
Urobilinogênio	Normal
Esterase leucocitária	Negativa
Leucócitos	0 a 2/CGA
Hemácias	0 a 2/CGA
Cilindros hialinos	0 a 2/CBA
Bactérias	Ausentes

❑ Uso

- Teste de triagem frequentemente realizado para distúrbios metabólicos e renais e para ITU.

❑ Interpretação

- Para causas específicas de elevação e diminuição dos valores dos constituintes, consultar os testes específicos.

❑ Limitações

Ver Tabela 16.85.

Tabela 16.85 Interferências capazes de produzir resultados falso-positivos ou falso-negativos.

Analito	Causas de resultados falso-positivos	Causas de resultados falso-negativos
Densidade	Concentrações elevadas de proteína entre 100 e 500 mg/dℓ e presença de cetoácidos	Concentrações de glicólise e de ureia > 1 g/dℓ
pH	Nenhuma interferência conhecida	
Sangue	Contaminação com sangue menstrual, peroxidases microbianas, agentes oxidantes potentes (sabão e detergentes) Desidratação, exercício	Ácido ascórbico, densidade elevada, captopril

Esterase leucocitária	As substâncias muito coloridas mascaram os resultados, beterrabas, fármacos (fenazopiridina), contaminação da urina por secreção vaginal	Densidade elevada, níveis elevados de glicose, proteína, agentes oxidantes potentes, fármacos como gentamicina, cefalosporinas, presença de linfócitos
Nitritos	As substâncias muito coloridas mascaram os resultados, ingestão de beterraba, fármacos (fenazopiridina), conservação inadequada da amostra com proliferação bacteriana, exposição da tira reagente ao ar	Ácido ascórbico, vários fatores que inibem a formação de nitritos, apesar da bacteriúria
Proteína	Urina alcalina, fármacos alcalinos, conservação inadequada da amostra, contaminação com compostos de amônio quaternário; as substâncias muito coloridas mascaram os resultados, ingestão de beterraba, fármacos (fenazopiridina)	Presença de proteína diferente da albumina
Glicose	Agentes oxidantes potentes, como alvejante, contaminantes de peroxidase	Ácido ascórbico, conservação inadequada das amostras (glicólise)
Cetonas	Compostos contendo grupos sulfidrila livres, como captopril, *N*-acetilcisteína, urina altamente pigmentada, cores atípicas com fenilcetonas e ftaleínas, grandes quantidades de metabólitos da levodopa, urina ácida, densidade elevada	Conservação inadequada, resultando em volatilização, degradação bacteriana
Bilirrubina	Alterações da cor induzidas por fármacos como fenazopiridina, indican-indoxil-sulfato, grandes quantidades de metábolitos da clorpromazina	Ácido ascórbico, altas concentrações de nitritos, conservação inadequada da amostra resultando em oxidação ou hidrólise a biliverdina não reativa e bilirrubina livre, exposição à luz, clorpromazina (Thorazine), selênio
Urobilinogênio	Cores atípicas produzidas por sulfonamidas, ácido *p*-aminobenzoico, ácido p-aminossalicílico, substâncias que induzem cor, mascarando os resultados, ingestão de beterraba, níveis elevados de nitritos	Formol, conservação inadequada da amostra, resultando em oxidação à urobilina

Leitura sugerida

Brunzel NA. *Fundamentals of Urine and Body Fluid Analyses*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004.

VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO (VHS)

❑ Definição

- A VHS é a distância, em milímetros, de sedimentação dos eritrócitos durante uma hora em uma amostra de sangue venoso (princípio de Westergren). Técnicas mais novas possibilitam a realização do teste em 30 min, resultando em melhor tempo de resposta
- Valores de referência: 0 a 15 mm/hora nos homens e 0 a 20 mm/hora nas mulheres.

❑ Uso

- A VHS não é um teste de triagem apropriado, em virtude de sua baixa sensibilidade. A PCR é superior à VHS, visto que é mais sensível e reflete uma alteração mais rápida na condição do paciente. A VHS é usada como teste de triagem para detectar a presença de doença sistêmica; entretanto, um teste normal não afasta a possibilidade de neoplasia maligna ou outra doença grave, embora exclua a arterite temporal ou a polimialgia reumática
- O achado de VHS muito acelerada (> 100 mm/hora) em pacientes com sinais/sintomas mal definidos orienta o médico para a pesquisa de uma doença sistêmica grave, especialmente paraproteinemias,

neoplasias malignas disseminadas, doença do tecido conjuntivo e infecções graves, como endocardite bacteriana
- O achado de VHS normal em pacientes com paraproteinemia sugere o desenvolvimento de síndrome de hiperviscosidade
- A VHS também é usada para monitoramento da evolução ou resposta de doenças à terapia, quando acentuadamente acelerada no início.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Infecções
- Vasculite, incluindo arterite temporal
- Artrite inflamatória
- Doença renal
- Anemia
- Neoplasias malignas e discrasias de plasmócitos
- Alergia aguda
- Lesão tecidual, incluindo infarto do miocárdio
- Gravidez (mas não no primeiro trimestre)
- Administração de estrogênio
- Envelhecimento.

Valores diminuídos

- Policitemia vera
- Anemia falciforme
- ICC
- Febre tifoide e ondulante, paroxismo de malária, triquinose, coqueluche, mononucleose infecciosa, doenças virais não complicadas Úlcera péptica
- Alergia aguda.

❑ Limitações

Causas de VHS falsamente aumentada

- Níveis elevados de fibrinogênio; aumento das gamaglobulinas e betaglobulinas
- Fármacos (dextrana, penicilamina, teofilina, vitamina A, metildopa, metissergida)
- Fatores técnicos (p. ex., amostra hemolisada, alta temperatura no laboratório)
- Hipercolesterolemia.

Causas de VHS falsamente diminuída

- Eritrócitos de formato anormal (células falciformes, esferócitos, acantócitos)
- Microcitose
- Doença da Hb C
- Hipofibrinogenemia
- Fatores técnicos (baixa temperatura no laboratório, sangue coagulado)
- Leucocitose extrema
- Fármacos (quinina, salicilatos, níveis elevados de esteroides, fármacos que provocam níveis elevados de glicose).

VISCOSIDADE, SORO

❑ Definição

- A medição no sangue integral é de utilidade limitada, devido a diferenças nas taxas de cisalhamento entre a instrumentação e as condições *in vivo*
- Os sinais/sintomas clínicos não se correlacionam bem com os resultados do teste.

VITAMINA A (RETINOL, CAROTENO)

❑ Definição

- A vitamina A é uma subclasse de uma família de compostos lipossolúveis, designados como ácidos retinoicos. Existem essencialmente três formas de vitamina A: retinóis, be-tacarotenos e carotenoides. O retinol, também conhecido como vitamina A pré-formada,
- A viscosidade do sangue é uma medida da resistência do fluxo sanguíneo devido a qual-quer estresse. Alterações nas concentrações de uma ou mais frações proteicas do sangue irão resultar em mudança da viscosidade. Por conseguinte, a viscosidade do sangue ou do soro pode ser usada como ferramenta diagnóstica de doenças que comprovadamente alteram as proteínas, bem como medida da extensão da condição
- Valores de referência: 1,10 a 1,80 cP (em relação à água).

❑ Uso

- Avaliação da síndrome de hiperviscosidade associada a estados de gamopatia monoclo-nal (mieloma, macroglobulinemia de Waldenström e outras disproteinemias), incluindo AR, LES, hiperfibrinogenemia).

❑ Interpretação

Valores elevados

- Contagem elevada de leucócitos
- Trombocitose
- Hiperlipoproteinemia
- Macroglobulinemia
- Síndrome de Sjögren
- LES
- Distúrbios linfoproliferativos
- Hiperglobulinemia associada à cirrose
- Hepatite crônica ativa
- Queimaduras térmicas agudas

Valores diminuídos

- Sem significado clínico.

❑ Limitações

- constitui a forma mais ativa, encontrada principalmente em alimentos de origem animal. O betacaroteno, também conhecido como pró-vitamina A, é a fonte vegetal de retinol, a partir do qual os mamíferos produzem dois terços de sua vitamina A. Os carotenoides, que compreendem o maior grupo dos três, contêm múltiplas ligações duplas conjugadas e ocorrem em uma forma de álcool livre ou de éster de ácidos graxos. A vitamina A promove a visão normal e impede a cegueira noturna; contribui para o crescimento dos ossos, dentes e tecidos moles; sustenta a formação de tiroxina; mantém as membranas das células epiteliais, a pele e as mucosas; e atua como agente anti-infeccioso

- Valores de referência: Ver Tabela 16.86.

Tabela 16.86 Valores de referência da vitamina A de acordo com a idade.

Idade	Intervalo de referência (mg/dℓ)
0 a 1 mês	0,18 a 0,50
2 meses a 12 anos	0,20 a 0,50
13 a 17 anos	0,26 a 0,70
18 anos	0,30 a 1,20

❑ Uso

- Exame complementar no diagnóstico da cegueira noturna
- Avaliação de distúrbios cutâneos
- Investigação da suspeita de deficiência de vitamina A.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Doença renal crônica
- Hipercalcemia idiopática em lactentes
- Toxicidade da vitamina A

Valores diminuídos

- Abetalipoptroteinemia
- Síndrome carcinoide
- Infecções crônicas
- FC
- TB disseminada
- Hipotireoidismo
- Cegueira infantil
- Doença hepática, GI ou pancreática
- Cegueira noturna
- Desnutrição proteica
- Esterilidade e teratogênese
- Deficiência de zinco

❑ Limitações

- O álcool (consumo moderado), os anovulatórios orais e o probucol aumentam os níveis de vitamina A
- O álcool (consumo crônico, alcoolismo), o alopurinol, a colestiramina, o colestipol, o
- óleo mineral e a neomicina diminuem os níveis de vitamina A
- Tipicamente, o nível sérico de retinol é mantido até haver depleção quase total das reser-vas hepáticas. Valores > 0,30 mg/ℓ representam reservas hepáticas adequadas, enquanto níveis < 0,10 mg/ℓ indicam deficiência
- As amostras que entram em contato com tubos de plástico ou que foram expostas a luz excessiva podem apresentar resultados baixos.
- A determinação do retinol (vitamina A) no sangue tem várias desvantagens. Apresenta-se diminuído apenas na deficiência grave de vitamina A, quando as reservas hepáticas estão quase esgotadas. Além

disso, a infecção pode diminuir os níveis séricos de vitamina A, resultando em uma classificação incorreta dos pacientes. Como a maior parte da vitamina A é armazenada no fígado, foi desenvolvido o teste/cálculo da RDR para uma medição confiável do armazenamento de vitamina A. Administra-se palmitato de retinol como solução hidrossolúvel de 1.000 μg por via IV durante 30 min ou 450 μg diluídos em óleo de milho e administrados por via oral. Amostras de plasma são coletadas em jejum e 5 h após a administração da dose. A RDR é calculada como vitamina A depois de um jejum de 5 h de vitamina A (0 h)/vitamina A 5 h × 100

- Valores de referência: < 10%.

❑ Uso

- Identificar indivíduos com reservas hepáticas marginais de vitamina A
- Como ferramenta para estimativa das reservas corporais totais de vitamina A.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Valores de RDR de > 20% indicam depleção das reservas hepáticas de vitamina A.

❑ Limitações

- O teste de RDR com dose oral de vitamina A tem limitações semelhantes a outros testes de absorção. Apresenta-se diminuído na má absorção, cirrose, colestase, doença hepatocelular, desnutrição proteico-calórica e deficiência de zinco.

VITAMINA B_1 (TIAMINA)

❑ Definição

- Avaliação da deficiência de tiamina. A determinação da tiamina é apropriada para pacientes com alterações comportamentais, sinais oculares, distúrbio da marcha, delírio e encefalopatia, ou para pacientes com estado nutricional questionável, especialmente os que parecem correr risco e que também recebem insulina para hiperglicemia Investigação de suspeita de beribéri
- Monitoramento dos efeitos do alcoolismo crônico

VITAMINA A, TESTE DE RESPOSTA RELATIVA À DOSE (RDR)

❑ Definição

- A tiamina, inicialmente denominada “fator antiberibéri”, em 1926, tem valor histórico, devido à descrição muito antiga do beribéri nos textos médicos chineses, que datam de 2697 a.C. A tiamina é encontrada em maiores quantidades em alimentos como levedura, verduras, carne de porco, arroz e cereais. Os derivados do leite, as frutas e os vegetais são fontes pobres em tiamina. A molécula de tiamina sofre desnaturação em valores altos de pH e temperaturas elevadas. Por conseguinte, cozer, assar e enlatar alguns alimentos, bem como a pasteurização podem destruir a tiamina. A tiamina é uma vitamina essencial necessária para o metabolismo dos carboidratos, a função do cérebro e a mielinização dos nervos periféricos. A deficiência de tiamina tem sido associada a três distúrbios: beribéri (infantil e adulto), síndrome de Wernicke-Korsakoff e síndrome de Leigh
- Valores de referência: 70 a 80 nmol/ℓ.

❑ Uso

❑ Interpretação

Valores elevados

- Leucemia
- Policitemia vera
- Doença de Hodgkin

Valores diminuídos

- Alcoolismo, com e sem doença hepática
- Dieta deficiente
- Infecções febris crônicas
- Diarreia prolongada
- Diabetes melito
- Síndrome carcinoide
- Doença de Hartnup
- Pelagra

❑ Limitações

- O sangue total constitui a amostra preferida para determinação da tiamina. Cerca de
- 80% da tiamina presente no sangue total são encontrados nos eritrócitos Os fármacos passíveis de diminuir os níveis de vitamina B1 incluem glibenclamida, iso niazida e ácido valproico
- Dietas ricas em peixe de água doce e chá, que contêm antagonistas da tiamina, podem causar diminuição dos níveis de vitamina B1
- A deficiência de tiamina pode ser avaliada pela determinação da concentração sanguínea de tiamina, tiamina transcetolase eritrocitária (ETKA) ou excreção urinária de tiamina (com ou sem carga de tiamina de 5 mg). Na atualidade, a maioria dos laboratórios determina diretamente a concentração de tiamina, que é preferida ao método da ETKA. O método da ETKA é uma prova funcional, cujos resultados são influenciados pela concentração de hemoglobina.

VITAMINA B_{12} (CIANOCOBALAMINA, COBALAMINA)

❑ Definição

- A vitamina B12 é essencial para a síntese de DNA, a hematopoese e a integridade do
- SNC. Sua absorção depende da presença do fator intrínseco (FI) e pode ser devida à falta de secreção de FI pela mucosa gástrica (p. ex., gastrectomia, atrofia gástrica) ou má ab-sorção intestinal (p. ex., ressecção ileal, doenças do intestino delgado). Com frequência, a deficiência de vitamina B_{12} provoca anemia macrocítica, glossite, neuropatia periférica, fraqueza, hiper-reflexia, ataxia, perda da propriocepção, coordenação deficiente e alterações do comportamento afetivo. Essas manifestações podem ser observadas em qualquer combinação; muitos pacientes apresentam defeitos neurológicos, sem anemia macrocítica. A AP é uma anemia macrocítica causada pela deficiência de vitamina B_{12}, devido à ausência de secreção de FI pela mucosa gástrica. Os níveis séricos de ácido me-tilmalônico (AMM) e de homocisteína também estão elevados nos estados de deficiência de vitamina B_{12}. Um aumento significativo no VCM dos eritrócitos pode constituir um importante indicador de deficiência de vitamina B_{12}
- Valores de referência: 180 a 914 pg/mℓ
  - ▼ Faixa indeterminada: 145 a 180 pg/mℓ
  - ▼ Faixa deficiente: < 145 pg/mℓ.

❑ Uso

- Investigação de anemia macrocítica

- Pesquisa de deficiências observadas nas anemias megaloblásticas
- Exame complementar no diagnóstico de distúrbios do SNC
- Avaliação do alcoolismo
- Avaliação de síndromes de má absorção.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Leucemia granulocítica crônica
- DPOC
- Insuficiência renal crônica
- Diabetes melito
- Leucocitose
- Lesão dos hepatócitos (hepatite, cirrose)
- Obesidade
- Policitemia vera
- Desnutrição proteica
- ICC grave
- Alguns carcinomas

Valores diminuídos

- Anormalidades no transporte ou no metabolismo da cobalamina
- Proliferação bacteriana excessiva
- Doença de Crohn
- Deficiência nutricional (p. ex., em vegetarianos)
- Infestação por diphyllobothrium (tênia do peixe)
- Cirurgia gástrica ou do intestino delgado
- Hipocloridria
- Doença intestinal inflamatória
- Má absorção intestinal
- Deficiência de fator intrínseco
- Final da gravidez
- AP

❑ Limitações

- As amostras de soro devem ser protegidas da luz em temperatura ambiente (15 a 30°C) por um período que não deve exceder uma hora. Se o ensaio não for concluído dentro de 2 h, as amostras devem ser congeladas e protegidas da exposição à luz Determinados fármacos, como o hidrato de cloral, aumentam os níveis de vitamina
- B_{12}. Por outro lado, o álcool, o ácido aminossalicílico, os anticonvulsivantes, o ácido ascórbico, a colestiramina, a cimetidina, a colchicina, a metformina, a neomicina, os anovulatórios orais, a ranitidina e o triantereno diminuem os níveis de vitamina B_{12}
- Muitas outras condições causam elevação (vitamina C, vitamina A, estrogênios, lesão hepatocelular, distúrbios mieloproliferativos, uremia) ou diminuição (gravidez, tabagis-mo, hemodiálise, mieloma múltiplo) dos níveis séricos de vitamina B_{12}
- A avaliação da anemia macrocítica exige a determinação dos níveis de vitamina B12 e de folato; a conduta ideal consiste em sua determinação simultânea

- A coleta da amostra pouco depois de uma transfusão sanguínea pode aumentar falsamente os níveis de vitamina B_{12}
- Os pacientes em uso de suplementos de vitamina B12 podem apresentar resultados en-ganosos
- Uma concentração sérica normal de vitamina B12 não afasta a possibilidade de deficiên cia tecidual da vitamina. O teste mais sensível para deficiência de vitamina B_{12} em nível celular é o ensaio para AMM. Se os sinais/sintomas clínicos sugerirem uma deficiência, deve-se considerar a determinação do AMM e da homocisteína, mesmo nos casos em que as concentrações séricas de vitamina B_{12} estão normais.

VITAMINA B_2 (RIBOFLAVINA)

❑ Definição

- A vitamina B_2 ou riboflavina é uma das vitaminas hidrossolúveis. Sintetizada nas plantas e nos microrganismos e ocorre naturalmente em três formas: a riboflavina fisiologicamente inativa e as coenzimas fisiologicamente ativas, flavina mononucleotídio (FMN) e flavina adenina dinucleotídio (FAD). Esta última é responsável por cerca de 90% da riboflavina total no sangue total. Em virtude de sua capacidade de transferir elétrons, a FAD e a FMN são essenciais para a transferência de prótons na cadeia respiratória, para a desidratação dos ácidos graxos, a desaminação oxidativa de aminoácidos e outros processos redox

Valores de referência: 3 a 15μg/ℓ

- ▼ Marginalmente baixa: 2 μg/ℓ
- ▼ Diminuída: < 2 μg/ℓ.

❑ Uso

- Avaliação de indivíduos que apresentam sinais de arriboflavinose
- Detecção de deficiência de riboflavina.

❑ Interpretação

Valores diminuídos

- Pacientes com anorexia nervosa
- Indivíduos que evitam laticínios (aqueles com intolerância à lactose), visto que esses produtos constituem uma boa fonte de riboflavina
- Pacientes com síndromes de má absorção, como espru celíaco, neoplasias malignas e síndrome do intestino curto
- Erros inatos raros do metabolismo, em que existe um defeito na síntese de riboflavina
- Uso prolongado de fenobarbital e outros barbitúricos, os quais podem levar à oxidação da riboflavina, comprometendo a sua função.

❑ Limitações

- Os testes realizados em amostras de indivíduos que não fizeram jejum ou o uso de suplementação dietética de vitamina B_2 podem resultar em concentrações plasmáticas elevadas de vitamina B_2
- A amostra deve ser congelada imediatamente para reduzir a estabilidade da vitamina B2 no soro.

Leitura sugerida

Russell RM, Suter PM. Vitamin and trace mineral deficiency and excess. In: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E *et al*. (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008:441–449

VITAMINA B_6 (PIRIDOXINA)

❑ Definição

- A vitamina B6 é um complexo de seis vitâmeros: piridoxal, piridoxol, piridoxamina (piridoxina) e seus ésteres 5′-fosfato. Em virtude de seu papel como cofator em diversas reações enzimáticas, o fosfato de piridoxal (PLP) foi estabelecido como a forma biologicamente ativa da vitamina B_6. A vitamina B_6 é importante na síntese do heme e atua como coenzima no metabolismo dos aminoácidos e na glicogenólise. A sua deficiência está associada a sinais/sintomas de irritabilidade, fraqueza, depressão, tontura, neuropatia periférica e crises convulsivas. Na população pediátrica, a deficiência tem sido caracterizada por diarreia, anemia e crises convulsivas

Valores de referência: 5 a 50μg/ℓ.

❑ Uso

- Determinação do estado da vitamina B6
- Investigação nos casos de suspeita de má absorção ou desnutrição
- Determinação do sucesso global de um programa de suplementação de vitamina B6
- Diagnóstico e avaliação da hipofosfatasia.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipofosfatasia

Valores diminuídos

- Alcoolismo
- Asma
- Síndrome do túnel do carpo
- Diabetes gestacional
- Lactação
- Má absorção
- Desnutrição
- Convulsões neonatais
- Gravidez normal
- Exposição ocupacional a compostos de hidrazina
- Pelagra
- Edema pré-eclâmpsia
- Diálise renal
- Uremia

❑ Limitações

- Além do PLP, os seguintes métodos podem ser utilizados para avaliar a deficiência de vi ta mina B_6:
  - A atividade da transaminase eritrocitária com e sem acréscimo de PLP tem sido usada como prova funcional do estado da piridoxina
  - Uma excreção urinária de ácido 4-piridóxico de > 3,0 mmol/dia pode ser usada como indicador de adequação a curto prazo da vitamina B_6
  - A excreção urinária de ácido xanturênico é normalmente < 65 mmol/dia após uma
- carga de 2 g de triptofano
- Os fármacos que podem diminuir os níveis de vitamina B6 incluem: amiodarona, anti-convulsivantes,

ciclosserina, dissulfiram, etanol, hidralazina, isoniazida, levodopa, anovulatórios orais, penicilamina, ácido pirazinoico e teofilina

- A vitamina B_6 pode estar diminuída na gravidez, lactação, alcoolismo, DM e em um estado incomum de dependência de vitamina B_6, as convulsões neonatais responsivas à vitamina B_6. Há evidências de neurotoxicidade significativa associada à megavitaminose por piridoxina; ocorre formigamento, dormência, falta de coordenação motora, distúr-bios da marcha e pseudoatetose com doses de > 2 g/dia.

VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)

❑ Definição

- O ácido ascórbico é essencial para a amidação enzimática de neuropeptídios, a produção dos hormônios esteroides do córtex suprarrenal, a promoção da conversão do tropocolágeno em colágeno e o metabolismo da tirosina e do folato. Além disso, desempenha um papel no metabolismo dos lipídios e das vitaminas e atua como poderoso agente redutor ou antioxidante. As ações específicas incluem ativação das enzimas de destoxificação no fígado, antioxidação, intercepção e destruição de radicais livres, preservação e restauração do potencial antioxidante da vitamina E e bloqueio da formação de nitrosaminas carcinogênicas. A vitamina C promove a síntese de colágeno, mantém o crescimento capilar, facilita a liberação de ferro da ferritina para a formação de hemoglobina e atua na resposta ao estresse. Além disso, a vitamina C parece atuar em variedade de outros processos metabólicos, nos quais o seu papel ainda não está bem caracterizado
- Valores de referência: 0,4 a 2,0 mg/dℓ.

❑ Uso

Valores diminuídos

- Alcoolismo
- Anemia
- Câncer
- Hemodiálise
- Hipertireoidismo
- Má absorção
- Gravidez
- Doença reumatoide
- Escorbuto

❑ Limitações

- Os fármacos e as substâncias que podem causar diminuição dos níveis da vitamina C incluem ácido acetilsalicílico, aminopirina, barbitúricos, estrogênios, metais pesados, anovulatórios orais, nitrosaminas e para-aldeído
- O fumo crônico de tabaco diminui os níveis de vitamina C
- A análise de amostras de indivíduos sem jejum ou em uso de suplementos da vitamina pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas de vitamina C. Os valores de referência foram estabelecidos para pessoas em jejum
- Após o consumo de vitamina C, os níveis plasmáticos aumentam rapidamente dentro de
- 1 a 2 h e alcançam uma concentração máxima dentro de 3 a 6 h após a sua ingestão.

VITAMINA D, 1,25-DI-HIDROXI

❑ Definição

- Como teste de segunda ordem na avaliação do estado da vitamina D, especialmente em pacientes com doença renal
- Investigação de alguns pacientes com evidências clínicas de deficiência de vitamina D
- (p. ex., raquitismo dependente de vitamina D, devido à deficiência hereditária da 1-alfa hidroxilase renal ou resistência do órgão-alvo à 1,25-di-hidroxivitamina D) Diagnóstico diferencial da hipercalcemia.
- Investigar a suspeita de distúrbios metabólicos ou de má absorção
- Investigar a suspeita de escorbuto.

❑ Interpretação

- Trata-se da forma ativa da vitamina D, que é produzida principalmente nos rins pela hidroxilação da 25-hidroxivitamina D. Outros nomes: calcitriol e 1,25-di-hidroxicolecalciferol (1,25-OHD)
- Valores de referência: 15 a 75 pg/mℓ.

❑ Uso

❑ Interpretação

Valores elevados

- Sarcoidose (sintetizada por macrófagos dentro dos granulomas)
- Linfoma não Hodgkin (aproximadamente 15% dos casos). Normaliza-se após o tratamento.

Valores diminuídos

- Insuficiência renal
- Hiperfosfatemia
- Raquitismo dependente de vitamina D, tipos 1 e 2

Valores normais HPT

- Hipercalcemia humoral de neoplasias malignas.

❑ Limitações

- O nível de 1,25-OHD é mantido apesar de depleção significativa de vitamina D, visto que o hiperparatireoidismo secundário estimula a conversão aumentada de 25-OHD em 1,25-OHD nessa situação
- Embora a 1,25-OHD seja a forma biologicamente ativa da vitamina D, seu nível no corpo não fornece nenhuma informação útil sobre o estado de vitamina D do paciente. O rim controla rigorosamente os níveis séricos de 1,25-OHD, que frequentemente estão normais ou até mesmo elevados na deficiência de vitamina D. Por conseguinte, um paciente com níveis normais ou elevados de 1,25-OHD apresenta deficiência de vitamina D, apesar dos níveis séricos elevados do hormônio ativo. No momento atual, existe um consenso de que o nível sérico de 1,25-OHD constitui apenas uma medida da função endócrina da vitamina D, e não um indicador das reservas corporais da vitamina D ou de sua capacidade em desempenhar suas funções autócrinas pleiotrópicas.

VITAMINA D, 25-HIDROXI

- Outros nomes: 25-hidroxi D2; 25-hidroxi D3; 5-hidroxi vitamina D; 25-hidroxicolecalciferol; 25-hidroxiergocalciferol; 25-OH vitamina D; calcidiol.

❑ Definição

- Hormônio esteroide conhecido há muito tempo pelo seu importante papel na regula-
- ção dos níveis corporais de cálcio e de fósforo e da mineralização do osso. O termo “vitamina D” refere-se, especificamente, a dois precursores biologicamente inertes: a vitamina D_3 (colecalciferol) ou D_2

(ergocalciferol). Nem a vitamina D_3 nem a vitamina

- D_2 exercem atividade biológica significativa; na verdade, precisam ser metabolizadas no corpo à forma hormonalmente ativa. A vitamina D_3 é produzida na pele quando a energia da luz é absorvida (radiação UV no espectro UVB de 290 a 320 nm) por uma molécula precursora, o 7-desidrocolesterol (7-DHC; provitamina D_3). Entretanto, a produção cutânea de vitamina D_3 após uma única exposição prolongada à UVB é limitada em aproximadamente 10 a 20% da concentração epidérmica original de 7-DHC, um limite alcançado com exposições suberitemogênicas à UV. A vitamina D_2 é de origem vegetal e é produzida exogenamente por irradiação do ergosterol, entrando na circulação por meio da dieta. A vitamina D_3 da pele e as vitaminas D_3 e D_2 da dieta entram na circulação e são metabolizadas a seus correspondentes 25-hidroxi. Uma vez formada, a 25-hidroxivitamina D (25-OHD) é metabolizada no rim a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25-OHD)
- Valores de referência: ver Tabela 16.87.

Tabela 16.87 Valores de referência da 25-OH vitamina D.

Estado da Vitamina D	25-OH vitamina D (ng/mℓ)
Deficiência	< 10
Insuficiência	10 a 30
Suficiência	30 a 100
Toxicidade	> 100

❑ Uso

- Diagnóstico de deficiência de vitamina D
- Diagnóstico diferencial das causas de raquitismo e osteomalacia
- Monitoramento da terapia de reposição com vitamina D
- Diagnóstico de hipervitaminose D.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Intoxicação por vitamina D
- Exposição excessiva à luz solar

Valores diminuídos

- Má absorção
- Esteatorreia
- Osteomalacia nutricional, osteomalacia por anticonvulsivantes
- Cirrose biliar e porta
- Tireotoxicose
- Insuficiência pancreática
- Doença celíaca
- Doença intestinal inflamatória
- Raquitismo
- Doença de Alzheimer

❑ Limitações

- Mais recentemente, ficou evidente que os receptores de vitamina D são encontrados em uma ampla

variedade de células e que esse hormônio exerce efeitos biológicos que se estendem além do controle do metabolismo mineral

- A deficiência de vitamina D não está bem definida. Os níveis necessários para evitar o desenvolvimento de raquitismo e de osteomalacia (15 ng/mℓ) são mais baixos dos que aqueles que suprimem acentuadamente os níveis de paratormônio (20 a 30 ng/mℓ). Por sua vez, esses níveis são mais baixos do que os valores necessários para uma absorção intestinal ideal de cálcio (34 ng/mℓ). O desempenho neuromuscular máximo está associado a níveis de aproximadamente 38 ng/mℓ. Um estudo recente declarou que o aumento dos níveis basais médios a partir de 29 a 38 ng/mℓ está associado a um risco 50% menor de câncer de cólon, enquanto níveis de 52 ng/mℓ estão associados a uma redução de 50% na incidência de câncer de mama
- Dispõe-se de vários métodos para determinar as concentrações circulantes de 25-OHD.
- Os métodos atuais incluem RIA, CIA, HPLC, e CLEM/EM espectrometria de massa em *tandem*. Os imunoensaios medem a 25-OHD total, que inclui os níveis de 25-OHD_2 e 25-OHD_3. Os anticorpos apresentam uma reação cruzada de 100% com a D_2 e a D_3, fornecendo a 25-OH D total. Alguns laboratórios comerciais usam a tecnologia de
- CLEM/EM e fornecem os valores de 25-OHD_2 e 25-OHD_3 separadamente, adicionando ambos os valores para fornecer o nível total de 25-OHD. Os estudos relatam uma correlação razoável entre os métodos, porém com diferenças significativas, cujas razões ainda não estão bem elucidadas. Pode haver muitos motivos para essas variações, incluindo desvios nos reagentes fabricados, e existe uma necessidade urgente de harmonização e padronização
- Os valores de referência discutidos anteriormente estão relacionados com a 25-OH D total; enquanto o valor total combinado for de 30 ng/mℓ ou mais, o paciente tem vita-mina D em quantidades suficientes. O Institute of Medicine 3,4 e a Endocrine Society 5 anunciaram que níveis < 20 ng/mℓ (50 nmol/ℓ) são considerados deficientes, um valor mais baixo do que aquele fornecido por diretrizes anteriores. Tendo em vista a falta de padronização dos ensaios e a falta de consenso sobre valores de corte clínicos, os níveis de vitamina D devem ser interpretados dentro do contexto clínico de cada paciente, e não se deve depender exclusivamente dos valores de corte baseados nos denominados valores normais.

VITAMINA E (ALFATOCOFEROL)

❑ Definição

- Avaliar distúrbios neuromusculares em recém-nascidos prematuros e adultos
- Avaliar pacientes com distúrbios de má absorção
- Avaliar casos de suspeita de anemia hemolítica em recém-nascidos prematuros e adultos
- Monitorar pacientes submetidos a nutrição parenteral prolongada
- Avaliação de indivíduos com neuropatias motoras e sensoriais
- Monitoramento do estado da vitamina E de recém-nascidos prematuros que necessitam de oxigenação.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Doença hepática obstrutiva
- Hiperlipidemia
- Intoxicação por vitamina E
- O tocoferol é uma vitamina lipossolúvel com propriedades antioxidantes; protege as membranas celulares da oxidação e destruição. A vitamina E é encontrada em uma variedade de alimentos, incluindo óleos, carne, ovos e verduras. Os níveis séricos de vita-mina E são fortemente influenciados pela concentração sérica de lipídios e não refletem de modo acurado os níveis teciduais da vitamina. Os níveis efetivos de vitamina E são calculados como a razão do alfatocoferol sérico por grama de lipídios totais. As reservas de

vitamina E no tecido pulmonar proporcionam uma barreira contra a poluição do ar e protegem a integridade da membrana dos eritrócitos contra a oxidação. A oxidação dos ácidos graxos nas membranas eritrocitárias pode resultar em lesão irreversível da membrana e hemólise. Existem estudos em andamento para confirmar a suspeita de que a oxidação também contribui para a formação de cataratas e a degeneração macular da retina. Como a vitamina E é encontrada em uma ampla variedade de alimentos, a sua deficiência secundária a um aporte nutricional inadequado é rara

- Valores de referência: ver Tabela 16.88.

Tabela 16.88 Valores de referência para a vitamina E.

	Faixa (mg/ℓ)
Idade: 0 a 17 anos	3,8 a 18,4
Idade: ≥ 18 anos	5,5 a 17,0
Deficiência significativa	< 3,0
Excesso significativo	> 40

❑ Uso

Valores diminuídos

- Abetalipoproteinemia
- Anemia hemolítica
- Distúrbios de má absorção, como atresia biliar, cirrose, FC, pancreatite crônica, carcino-ma pancreático e colestase crônica.

❑ Limitações

Valores elevados

- Anemias macrocíticas
- Síndromes mielodisplásicas
- Alcoolismo
- Doenças hepáticas
- Hipotireoidismo
- Hemólise com contagem elevada de reticulócitos
- Lactentes e recém-nascidos.

Valores diminuídos

- Anemias ferroprivas
- Talassemias
- Anemia sideroblástica hereditária
- Intoxicação por chumbo (plumbismo, saturnismo)
- Anemia de doenças crônicas e outras hemoglobinopatias (pode estar diminuído ou normal).
- Conforme assinalado anteriormente, os níveis séricos de vitamina E são fortemente in-fluenciados pela concentração sérica de lipídios e não refletem de modo acurado os níveis teciduais da vitamina. Por conseguinte, os níveis efetivos de vitamina E são calculados como a seguinte razão:
  - Nível sérico efetivo de vitamina E = Alfatocoferol/(colesterol + triglicerídios)
  - A razão normal é de > 0,8 mg de alfatocoferol/grama de lipídios totais
  - Para pacientes com níveis séricos normais de lipídios, os níveis séricos de alfatocoferol fornecem uma estimativa adequada da suficiência de vitamina E. Níveis de alfatocoferol de < 0,5 mg/dℓ (5

µg/mℓ) são considerados deficientes

- Os anticonvulsivantes são fármacos que podem aumentar os níveis de vitamina E (em mu lheres)
- Os anticonvulsivantes são fármacos que podem diminuir os níveis de vitamina E (em ho mens)
- A exposição da amostra à luz diminui os níveis de vitamina E, resultando em valores falsamente baixos
- O tocoferol das plaquetas foi sugerido como uma medida mais apropriada do estado nutricional da vitamina E do que o tocoferol plasmático, visto que é mais sensível ao aporte da vitamina e não depende dos níveis circulantes dos lipídios.

VOLUME CORPUSCULAR MÉDIO (VCM)*

❑ Definição

- O VCM representa a medida média do volume eritrocitário. É determinado diretamente por instrumentos automáticos e calculado como o hematócrito (Ht) dividido pela conta-gem de eritrócitos nos métodos manuais
- Valores de referência: 82,0 a 101,0 fl.

❑ Uso

- O VCM é útil na classificação das anemias.

❑ Interpretação

❑ Limitações

- O VCM pode estar artificialmente aumentado devido a leucocitose pronunciada, nume-rosas plaquetas grandes, crioaglutininas, intoxicação por metanol, hiperglicemia acentuada e reticulocitose pronunciada
- O VCM pode estar falsamente diminuído na hemólise *in vitro* ou fragmentação dos eritrócitos.

VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO (VPM)*

❑ Definição

- O VPM reflete a frequência de distribuição dos volumes plaquetários
- Valores de referência: 7,8 a 11,0 fl.

❑ Uso

- O VPM é usado para avaliar variações do tamanho das plaquetas, quando relacionadas com várias anormalidades plaquetárias.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Hipotireoidismo
- Neoplasias mieloproliferativas
- Todos os casos de produção acelerada de plaquetas pela medula óssea (trombocitope-nias imunes, pós-quimioterapia) Síndrome de Bernard-Soulier.

Valores diminuídos

- Distúrbios associados à produção diminuída de plaquetas
- Em alguns pacientes com sepse
- Em alguns pacientes com trombocitopenias hereditárias, como síndrome de Wiskott-
- Aldrich.

Limitações

- Os valores de referência parecem variar com a contagem de plaquetas. O VPM é afetado por numerosas variáveis relacionadas com a coleta da amostra, o anticoagulante usado, a temperatura e a duração do armazenamento.

XILOSE, ABSORÇÃO

Definição

- A d-xilose é um monossacarídio que não precisa ser digerido por enzimas pancreáticas ou por ácidos biliares antes de sua absorção. Nesse teste, são administrados 25 g de d-xilose por via oral e são determinados os níveis sanguíneos de xilose depois de 1 e 3 h, enquanto a sua excreção urinária é medida durante 5 h. A obtenção de um resultado anormal suge-re algum problema relacionado com a mucosa como causa de má absorção
- Valores de referência:
  - Soro: ≥ 25 mg/dℓ (adulto, 1 h, dose de 25 g, com função renal normal)
  - Urina: ≥ 4 g/5 h (coleta de urina de 5 h em indivíduos com mais de 12 anos de idade [dose de 25 g])

Uso

- Diagnosticar condições disabsortivas em decorrência de defeitos na integridade da mu-cosa gastrintestinal.

Interpretação

Valores elevados

- NA.

Valores diminuídos

- Síndromes de má absorção, como doença celíaca e doença de Crohn
- Proliferação bacteriana excessiva no intestino delgado
- Doença de Whipple

Limitações

- Os resultados do teste de d-xilose podem ser normais em indivíduos com síndromes disabsortivas causadas por insuficiência pancreática
- Podem ocorrer resultados falso-positivos na vigência de função renal diminuída, desidra-tação/hipovolemia, alças cegas cirúrgicas, diminuição do esvaziamento gástrico e vômitos Os pacientes não devem consumir alimentos com altos teores de pentose, incluindo fru-tas, doces, geleia e bolos, durante um período de 24 h antes da realização do teste Valores baixos também podem ser produzidos pela inflamação do revestimento intestinal, pela síndrome do intestino curto e por parasitoses, como giardíase ou ancilostomíase
- Os níveis sanguíneos de d-xilose geralmente são considerados mais confiáveis do que os níveis urinários em crianças com menos de 12 anos de idade.

ZINCO

Definição

Valores elevados

- Anemia
- Arteriosclerose

- Coronariopatia
- Osteossarcoma primário do osso
- O zinco (ZN), um oligoelemento essencial, é o componente intrínseco ou cofator ativador de mais de 70 sistemas enzimáticos importantes, incluindo anidrase carbônica, ALP, desidrogenases e carboxipeptidases. O zinco está envolvido na regulação das nucleoproteínas e na atividade de várias células inflamatórias e participa no crescimento, no reparo dos tecidos e na cicatrização de feridas, tolerância aos carboidratos e síntese de hormônios testiculares. A ingestão de zinco apresenta correlação muito próxima com a ingestão de proteína; em consequência, trata-se de um importante componente de morbidade nutricional relacionada no mundo inteiro. Os sinais/sintomas atribuíveis à depleção grave de zinco in-cluem déficit de crescimento, hipogonadismo primário, lesões cutâneas, comprometimento do paladar e olfato e comprometimento da imunidade e resistência à infecção. A deficiência subclínica de zinco pode aumentar significativamente a incidência e as taxas de morbidade e mortalidade da diarreia e de infecções das vias respiratórias superiores. Juntamente com o ferro, o iodo e a vitamina A, a deficiência de zinco é uma das deficiências de micronutrientes mais importantes no mundo inteiro. Vários estudos atuais demonstraram que a suplementação das populações de alto risco pode ter benefícios substanciais para a saúde Valores de referência: ver Tabela 16.89.

❑ Uso

- Detecção de deficiência de zinco
- Auxílio na confirmação da acrodermatite enteropática
- Avaliação de deficiência nutricional
- Avaliação de possível toxicidade
- Monitoramento da terapia de reposição em indivíduos com deficiências identificadas
- Monitoramento da terapia de indivíduos com doença de Wilson.

❑ Interpretação

Tabela 16.89 Valores de referência para o zinco de acordo com a idade.

Idade	Unidades convencionais (μg/dℓ)
Recém-nascido a 6 meses	26 a 141
6 a 11 meses	29 a 131
1 a 4 anos	31 a 115
4 a 5 anos	48 a 119
6 a 9 anos	48 a 129
10 a 13 anos	25 a 148
14 a 17 anos	46 a 130
Adulto	70 a 120

Valores diminuídos

- Acrodermatite enteropática
- AIDS
- Infecções agudas
- Estresse agudo
- Queimaduras
- Cirrose

- Condições que causam diminuição da albumina
- Diabetes melito
- Nutrição parenteral total prolongada
- Má absorção
- Infarto do miocárdio
- Síndrome nefrótica
- Deficiência nutricional
- Gravidez
- TB pulmonar
- Colite ulcerativa, doença de Crohn
- Enterite regional, espru, *bypass* intestinal, doença neoplásica
- Aumento do catabolismo induzido por esteroides anabolizantes.

❑ **Limitações**

- Os níveis plasmáticos de zinco não se correlacionam necessariamente com os níveis teci-duais e não identificam de modo confiável indivíduos com deficiência de zinco. Embora os níveis plasmáticos geralmente sejam um bom índice do estado de zinco em indivíduos saudáveis, esses níveis tornam-se deprimidos durante doenças inflamatórias
- As concentrações eritrocitárias de zinco podem fornecer uma medida mais útil do estado do zinco durante a inflamação aguda ou crônica. Vários índices funcionais também podem ser usados para avaliar indiretamente o estado do zinco. As atividades da superóxi-do dismutase sérica e da fosfatase alcalina eritrocitária foram propostas como marcadores indiretos do estado do zinco, porém estes testes não estão amplamente disponíveis As condições de anorexia e inanição também resultam em baixos níveis de zinco
- As amostras hemolisadas causam elevação falsa dos níveis séricos de zinco
- As amostras devem ser coletadas em recipientes sem metais
- A auranofina, a clortalidona, a corticotropina, os anovulatórios orais e a penicilamina aumentam os níveis de zinco
- Os anticonvulsivantes, a cisplatina, os citratos, os corticosteroides, os estrogênios, a interferona e os anovulatórios orais diminuem os níveis de zinco.

*Apresentado por Edward Ginns, MD. e Marzena M. Galdzicka, Phd.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Neng Yu, MD.
*As elevações transitórias retornam ao normal em 2 a 6 semanas.
*Apresentado por Vishesh Chhibber, MD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Charles R. Kiefer, PhD.
*A sua determinação é recomendada, visto que é o autoanticorpo anti-ilhotas mais persistente após o início do DM autoimune.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Patricia Minehart Miron, PhD.
*Apresentado por Hongbo Yu, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Modificado de Massey HD, McPherson RA. In: *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods,* Tabela 47.3, p. 920, e Tabela 47.4, p. 921 22 nd ed. Saunders, 2011.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Craig S. Smith, MD.
*Apresentado por Craig S. Smith, MD.
*Apresentado por Craig S. Smith, MD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Edward Ginns, MD e Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Edward Ginns, MD e Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Charles R. Kiefer, PhD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Patricia Minehart Miron, PhD.
*Apresentado por Patrícia Minheart Miron, PhD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Edward Ginns, MD e Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
** Nota: Conceitos semelhantes são aplicados à quantificação do fator IX e seus inibidores.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
**Acredita-se que o aumento do fibrinogênio contribua para a trombofilia.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Edward Ginns, MD e Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Craig S. Smith, MD.

*Apresentado por Craig S. Smith, MD.
*Apresentado por Edward Ginns, Md e Marzena M. Galdzicka, MD.
*Apresentado por Edward Ginns, Md e Marzena M. Galdzicka, MD.
*Pode causar hipoglicemia neonatal.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
**Apresentado por Craig S. Smith, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Lisberto Pechet, MD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Patricia Minehart Miron, PhD.
**Apresentado por Vishesh Chhibber, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Craig S. Smith, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
**Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Charles R. Kiefer, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Edward Ginns, MD e Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD
**Apresentado por Craig S. Smith, MD. do ensaio e da falta de padronização entre instituições, a LTA é um teste subótimo para monitoramento da atividade plaquetária em ambiente clínico, e o seu uso está sendo cada vez mais restrito a ensaios clínicos
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Normal, embora a T_3 e a T_4 isoladamente sejam anormais.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
**Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pachet, MD.
*Apresentado por Amanda J. Jenkins, PhD.
*Apresentado por Vishesh Chhibber, MD.
*Apresentado por Vishesh Chhibber, MD.
*Apresentado por Edward Ginns, MD e Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Patricia Minehart Miron, PhD.
*Apresentado por Patricia Minehart Miron, PhD.
*Esses valores baseiam-se nos níveis plasmáticos de triglicerídios em jejum.
*Apresentado por Craig S. Smith, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.
*Apresentado por Liberto Pechet, MD.

CAPÍTULO 17

Exames para Doenças Infecciosas

Michael J. Mitchell e Lokinendi V. Rao

Escovado brônquico – cultura quantitativa de
Escherichia coli (*E. coli*) (Êntero-hemorrágica, produtora de toxina Shiga, STEC, E. coli O157:H7) (para descartar a possibilidade) – cultura para
Estreptococos do grupo B, painel de cultura vaginal e retal
Estreptozima, anticorpos antiestreptocócicos, antiestreptolisina O [ASO], antiDNase-B [ADB]
Exame parasitológico do sangue
Fezes – pesquisa de ovos e parasitos
Francisella tularensis (para descartar a possibilidade) – cultura para
Fungos (bolores, leveduras, dimórficos e dermatófitos patogênicos) – cultura para
Fungos (KOH, calcoflúor) – exame a fresco para pesquisa de
Giardia – detecção de antígeno de
Helicobacter pylori, detecção de antígeno nas fezes
Helicobacter pylori, painel sorológico (pesquisa de anticorpos [IgG, IgA, IgM])
Hemocultura de rotina
Hemocultura para fungos
Hemocultura para micobactérias
Herpes-vírus (HSV ou VZV) – detecção direta de anticorpo por fluorescência direta [IFD]
Herpes-vírus simples (HSV) – anticorpos IgG e IgM específicos contra o HSV-1 e HSV-2
Herpes-vírus simples (HSV) (para descartar a possibilidade) – cultura
Legionella – pesquisa de antígeno
Legionella (para descartar a possibilidade) – cultura para
Líquido cerebrospinal (LCS) – cultura de
Micobactérias (BAAR, TB) – cultura para
Microsporídios – pesquisa de
Mycobacterium tuberculosis – teste de liberação de interferona-gama (rastreamento)
Neisseria gonorrhoeae – amplificação e detecção de ácido nucleico (NAAT)
Papilomavírus humano (HPV), ensaio molecular
Parasitos – exame macroscópico
Pesquisa de leucócitos nas fezes
Pneumocystis jirovecii (antes, *Pneumocystis carinii*) – detecção microscópica
Rotavírus – detecção de antígeno nas fezes
Rubéola, sorologia (IgM e IgG)
Sarampo, sorologia (IgM e IgG)
Sífilis – provas sorológicas
Staphylococcus aureus (SA) e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)
Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA, para descartar possibilidade) – cultura
Streptococcus do grupo A – detecção direta (antígeno, ácido nucleico)
Streptococcus pneumoniae – pesquisa de antígeno na urina
Toxoplasma gondii, sorologia para (IgM e IgG)
Trichomonas vaginalis, detecção molecular
Urinocultura (rotina)
Vaginite, análise molecular
Vibrio (exclusão) – cultura para
Vírus da hepatite A (HAV) – anticorpos anti-HAV (IgM e total)
Vírus da hepatite B – anticorpo contra antígeno de superfície (anti-HBs)
Vírus da hepatite B – anticorpo contra antígeno do cerne (anti-HBc; total e IgM)
Vírus da hepatite B – antígeno de superfície (HBsAg)
Vírus da hepatite Be – antígeno e anticorpo (HBeAg e HBeAc)
Vírus da hepatite C (HCV) – anticorpo anti-HCV
Vírus da hepatite C (HCV) – antígeno
Vírus da hepatite C (HCV) – genotipagem
Vírus da hepatite C (HCV), determinação quantitativa do RNA (carga viral) – ensaio molecular
Vírus da hepatite D (HDV; hepatite delta) – anticorpo anti-HDV
Vírus da hepatite E (HEV) – anticorpos anti-HEV (IgM e IgG)
Vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) – confirmação por Western blot, 1187
Vírus da imunodeficiência humana 1 e 2 – pesquisa de anticorpos
Vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) – determinação quantitativa do RNA (carga viral) (ensaio molecular)
Vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1), genotipagem (ensaio molecular)
Vírus do Nilo Ocidental (WNV), sorologia

Vírus Epstein-Barr (EBV), ensaio molecular
Vírus Epstein-Barr (EBV), sorologia, perfil de anticorpos
Vírus respiratórios, detecção direta por imunoensaio enzimático (EIA) e anticorpo fluorescente direto (DFA)
Vírus respiratórios, painel de ensaios moleculares
Vírus varicela-zóster (VZV) – detecção direta (IFD) de
Vírus varicela-zóster (VZV) – exame sorológico (IgG e IgM)
Vírus varicela-zóster (VZV) (para descartar possibilidade) – cultura
Yersinia enterocolitica (para descartar possibilidade) – cultura

---

Este capítulo apresenta, em ordem alfabética, os exames mais comumente solicitados para o diagnóstico de doenças infecciosas. Para os exames específicos de patógenos, o título é determinado pelo nome do patógeno. Neste capítulo, os métodos de exames incluem culturas gerais por amostras, culturas específicas para descartar a possibilidade de agentes específicos, pesquisa direta de antígenos, pesquisa de anticorpos, detecção macroscópica e microscópica, bem como métodos moleculares.

É importante considerar as limitações de cada um desses métodos. Em geral, as culturas são consideradas o padrão ideal para a detecção de patógenos; todavia, o tempo necessário é tipicamente de 24 a 48 h para obter um resultado, com maior duração para patógenos exigentes (como anaeróbios) ou microrganismos de crescimento lento (como micobactérias). Dispõe-se de culturas específicas, que são solicitadas quando os patógenos não conseguem ser detectados com eficiência pelos métodos rotineiros de cultura. Todavia, é importante considerar que (1) condições seletivas de cultura também podem inibir algumas cepas do patógeno de interesse; (2) é também necessário inocular meios não seletivos, juntamente com meios seletivos; e (3) as culturas para patógenos específicos podem não detectar outros patógenos importantes quando usadas para a avaliação de amostras de pacientes infectados. Em geral, recomenda-se a obtenção de culturas bacterianas de rotina apropriadas para o tipo de amostra, além das culturas específicas.

Dispõe-se amplamente de exames para a detecção direta de antígeno, que apresentam um tempo total rápido; entretanto, esses exames frequentemente têm baixa sensibilidade. Os métodos moleculares estão se tornando comuns na detecção de patógenos, em virtude de sua alta sensibilidade e menor tempo total, em comparação com as culturas convencionais; todavia, esses exames são atualmente de custo elevado. Ver o Capítulo 11 para informações adicionais sobre a base dos métodos de identificação microbiológicos e doenças causadas por patógenos específicos.

ADENOVÍRUS RESPIRATÓRIOS (PARA DESCARTAR POSSIBILIDADE) – CULTURA para

❑ Definição

- As infecções respiratórias por adenovírus ocorrem mais comumente em crianças pequenas e tipicamente apresentam achados inespecíficos de infecção respiratória viral febril. Os pacientes imunocomprometidos, sobretudo aqueles submetidos a transplante de medula óssea, podem apresentam doença grave. As infecções por adenovírus respiratórios não exibem tanta variabilidade sazonal (meses de inverno) quanto os outros patógenos virais comuns das vias respiratórias.

❑ Uso

- Esse exame é usado para detectar infecções virais respiratórias causadas por adenovírus. As amostras respiratórias para adenovírus são inoculadas em linhagens celulares humanas; as linhagem de células A549, HeLa, HEp-2 e MRC-5 são usadas com frequência. Podem ser usadas culturas em tubo ou a técnica de cultura em *shell vial*. Pode-se estabelecer um diagnóstico presuntivo com base no efeito citopático típico, que é confirmado, em seguida, por técnicas imunológicas. A detecção do adenovírus pode ser incluída em painéis de cultura ou teste molecular para detecção dos vírus respiratórios. As crianças com infecção por adenovírus respiratórios frequentemente apresentam leucocitose (> 15.000/mm^3) e aumento da

VHS e da reação em cadeia da polimerase, em comparação com a ausência desses sinais em outras infecções virais comuns das vias respiratórias

- **Tempo total:** A maioria das culturas é positiva em 2 semanas. As culturas em tubo podem ser incubadas por até 4 semanas antes de serem consideradas negativas. As culturas em *shell vial* são coradas nos 3 dias seguintes à incubação.

❑ **Instruções especiais para coleta e transporte**

- As amostras devem coletadas na primeira semana depois do início dos sintomas
- Recomenda-se o uso de *swabs* ou aspirados da nasofaringe; outras amostras das vias respiratórias podem ser aceitáveis para cultura
- Recomenda-se que as amostras sejam inoculadas em meio de transporte viral e levadas ao laboratório em uma temperatura de 4°C.

❑ **Interpretação**

- **Resultado esperado:** Negativo.

❑ **Limitações**

- As amostras enviadas dentro de > 7 dias após o início da infecção aguda estão associadas a menor sensibilidade.

Leitura sugerida

Carr MJ, Kajon AE, Lu X, et al. Deaths associated with human adenovirus-14p1 infections, Europe, 2009–2010. *Emerg Infect Dis.* [serial on the Internet]. 2011 Aug [date cited]. http://dx.doi.org/10.3201/1708.101760

ANTÍGENO FÚNGICO, BETAGLUCANO

❑ **Definição**

- O (1-3)-β-D-glucano (BG) é um componente da parede celular da maioria dos fungos, com exceção das espécies de *Zygomycetes* e *Cryptococcus.* O BG tem sido usado como biomarcador de infecções fúngicas invasivas, inclusive candidemia e pneumonia por *Pneumocystis;* dispõe-se de um teste aprovado pela FDA para a detecção quantitativa do BG. Em pacientes com infecções fúngicas invasivas ou pneumonia por *Pneumocystis*, podem ser detectados níveis significativos de BG no soro bem antes do aparecimento de sinais e sintomas clínicos ou da detecção da infecção por exames laboratoriais ou de imagem. A redução dos níveis de BG foi associada ao sucesso do tratamento.

❑ **Instruções especiais para coleta e transporte**

- As amostras de sangue são coletadas e transportadas de acordo com um protocolo padronizado. As amostras coagulam, e o soro é então separado para exame (quantidade mínima de 0,5 ml).

❑ **Uso**

- O teste para BG pode ser realizado para investigação inicial de pacientes que correm risco de infecções fúngicas invasivas ou de pneumonia por *Pneumocystis*, ou para monitorar a eficiência do tratamento.

❑ **Interpretação**

- **Resultado esperado:** Ausência de detecção
- **Resultado positivo:**
  - ▼ Para infecções fúngicas invasivas em pacientes com neutropenia, níveis de BG ≥ 80 pg/mℓ são compatíveis com infecção emergente ou ativa (sensibilidade de aproximadamente 65%; especificidade de cerca de 95%)
  - ▼ Para pneumonia por *Pneumocystis*, foi recomendado um valor de corte mais alto (≥ 100 pg/mℓ), com

consequente sensibilidade de aproximadamente 95% e especificidade de cerca de 99%

- **Resultado indeterminado:** Níveis detectáveis de BG abaixo dos valores de corte não estabelecem um diagnóstico e tampouco o descartam. Recomenda-se a repetição do teste
- **Resultado negativo:** A presença de infecção fúngica ou de pneumonia por *Pneumocystis* é improvável; todavia, um resultado negativo não descarta a possibilidade de infecção por espécies de *Cryptococcus* ou por zigomicetos.

❑ Limitações

- A pesquisa de BG não é específica de qualquer fungo patogênico. É necessário um exame adicional para a identificação da espécie infecciosa. Os pacientes que correm risco de infecções fúngicas invasivas ou de pneumonia por *Pneumocystis* não devem ser avaliados pelo BG como único exame para diagnóstico. Devem-se obter culturas para fungos, preparação a fresco, exames de imagem, exame histopatológico e outras avaliações diagnósticas relevantes, quando necessário.

ANTÍGENO FÚNGICO, GALACTOMANANA

❑ Definição

- A galactomanana é um antígeno de *Aspergillus*, que pode ser detectada no soro de pacientes com aspergilose invasiva. A detecção mais sensível de galactomanana utiliza anticorpos monoclonais específicos em um formato de EIA. Foi constatado que a detecção de galactomanana de *Aspergillus* apresenta uma boa sensibilidade e especificidade para aspergilose invasiva. A pesquisa de galactomanana pode melhorar o manejo de pacientes com risco de AI, visto que a cultura e os métodos histopatológicos exibem sensibilidade limitada para a detecção específica, e os microrganismos isolados em cultura de *Aspergillus* podem representar uma contaminação ou colonização do paciente.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- O soro é mais comumente coletado para a realização do exame; são usados procedimentos laboratoriais padronizados para coleta e transporte. Outras amostras podem ser aceitáveis e são coletadas e transportadas de acordo com as instruções do fabricante.

❑ Uso

- Amostras podem ser coletadas de pacientes com risco de aspergilose invasiva. A realização de testes sequenciais pode melhorar a detecção em pacientes com AI emergente. O exame não é recomendado para pacientes que recebem profilaxia antifúngica, visto que esse tratamento diminui acentuadamente a sensibilidade do teste.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de detecção
- **Resultados positivos:** A obtenção de um resultado positivo sustenta um diagnóstico de aspergilose invasiva, porém são necessários dois resultados positivos consecutivos para uma avaliação positiva do paciente. Deve-se coletar uma segunda amostra do paciente, antes da instituição do tratamento antifúngico, para confirmar um resultado inicialmente positivo da galactomanana. Resultados falso-positivos podem ser causados por antígenos de reatividade cruzada de espécies não *Aspergillus*. As reações positivas, mesmo aquelas persistentemente positivas, devem ser interpretadas no contexto da apresentação clínica e de outros sinais e sintomas do paciente
- **Resultados negativos:** Existe uma probabilidade reduzida de *Aspergillus* invasivo, porém esse resultado não descarta a possibilidade de aspergilose invasiva. A repetição do teste em pacientes de alto risco pode melhorar a detecção precoce da aspergilose invasiva. Reações falso-negativas podem ser causadas pela coleta de amostras após o início do tratamento antifúngico, por uma baixa carga de fungos no soro (p. ex., infecção localizada), por títulos elevados de anticorpos antigalactomanana ou por outros fatores.

❑ Limitações

- A sensibilidade do exame pode ser limitada no início da infecção ativa. Podem ser obtidos resultados falso-positivos em até 18% dos pacientes sem aspergilose invasiva. Deve-se procurar confirmar os resultados positivos por meio de cultura ou exame histopatológico, a fim de minimizar a possibilidade de diagnóstico falso-positivo. Pacientes que correm risco de aspergilose invasiva não devem ser avaliados com um único exame para galactomanana. Culturas fúngicas, preparação a fresco, exames de imagem, histopatologia e outras avaliações diagnósticas relevantes devem ser realizados, quando relevantes.

ARTRÓPODES – EXAME MACROSCÓPICO

❑ Uso

- Esse exame é usado para a identificação de artrópodes por exame visual. Está indicado para a identificação de carrapatos, ácaros, pulgas, aranhas, piolhos, larvas de mosca e outros insetos que podem estar associados a infecção, infestação, doença ou transmissão de doença em seres humanos
- **Método**
  - Esses agentes são enviados ao laboratório em frascos limpos com tampas hermeticamente fechadas. As amostras para detecção de escabiose podem ser coletadas por raspagem cutânea
  - Pelos ou fios de cabelo podem ser usados para identificação de lêndeas e ovos de piolhos. As larvas de mosca podem ser expelidas espontaneamente, coletadas cirurgicamente, obtidas por extração a vácuo ou por outros métodos
  - Os artrópodes e insetos enviados ao laboratório são examinados a olho nu ou ao microscópio de pequeno aumento. A identificação baseia-se nas características morfológicas do artrópode
- **Tempo total:** 24 a 48 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo.

BAAR (BACILOS ÁLCOOL-ACIDORRESISTENTES) – PESQUISA DE

❑ Definição e uso

- Os esfregaços de amostras coletadas do paciente são corados e examinados quanto à presença de micobactérias. Podem fornecer evidências precoces de TB ou outras doenças micobacterianas. Alguns corantes ligam-se às paredes celulares espessas e ricas em ácido micólico das micobactérias. Os lipídios da parede celular tornam as células resistentes à descoloração com soluções de álcool-ácido. A coloração para BAAR deve ser efetuada na maioria das amostras enviadas ao laboratório para cultura micobacteriana
- **Métodos:**
  - Existem dois tipos de coloração para BAAR: cromogênica (corantes de carbolfucsina [a quente: Ziehl-Neelsen; a frio: Kinyoun]) e fluorogênica (auramina O + rodamina). Depois da coloração, o esfregaço é descorado com uma solução de álcool-ácido, tipicamente HCl em etanol. As micobactérias preservam o corante
    - Nos métodos cromogênicos, as lâminas são examinadas ao microscópio óptico com objetiva de imersão em óleo com aumento de 100×. As células não micobacterianas são contracoradas com azul de metileno. As micobactérias são coradas em vermelho, enquanto outras bactérias e o fundo coram-se de azul
  - Nos métodos fluorogênicos, as lâminas coradas por auramina são examinadas ao microscópio de fluorescência com uma objetiva de 25× ou 40×. As micobactérias são coradas de amarelo-alaranjado sobre um fundo escuro. A melhor relação sinal-ruído da coloração com fluorocromo auramina, que

possibilita o exame da amostra com objetiva de menor aumento, possibilita o exame de uma área maior da lâmina por unidade de tempo e, portanto, maior sensibilidade. Qualquer microrganismo detectado deve ser confirmado pelo exame de sua morfologia típica utilizando a objetiva de 100×. Alguns laboratórios confirmam os esfregaços positivos por fluorocromo com uma coloração à base de carbolfucsina

- As amostras deve ser coletadas e transportadas até o laboratório de acordo com as recomendações para a cultura de micobactérias
- **Tempo total:** < 24 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo. A detecção de micobactérias exige a presença de 10.000 ou mais microrganismos/mililitro ou grama de amostra para uma detecção confiável. A sensibilidade pode ser aumentada pela concentração da amostra, como por centrifugação, e pelo exame de várias amostras. As micobactérias de crescimento rápido, como *Mycobacterium fortuitum*, apresentam camadas relativamente finas de ácido micólico na parede celular e podem ser descoradas por soluções álcool-ácidas. Esses microrganismos podem ser corados utilizando um ácido mais fraco em solução aquosa
- **Resultados positivos:** As amostras positivas têm mais tendência (> 90%) a resultar em crescimento de micobactérias na cultura. Em uma minoria de pacientes, habitualmente com tuberculose cavitária ou extensa, a coloração do escarro para BAAR pode permanecer persistentemente positiva durante várias semanas após conversão em culturas negativas. Os microrganismos não viáveis podem ser detectados por corantes para BAAR. *Nocardia* e espécies correlatas são fracamente álcool-acidorresistentes e podem produzir resultados falso-positivos se os protocolos de coloração não forem seguidos de modo rigoroso.

❑ Limitações

- Os protocolos padronizados, como aqueles publicados pela American Thoracic Society, devem ser cuidadosamente seguidos para assegurar a sensibilidade da detecção e a interpretação acurada dos esfregaços
- **Armadilhas comuns:** É preciso ter cuidado para evitar a contaminação das lâminas por microrganismos álcool-acidorresistentes. As causas comuns de contaminação das lâminas consistem no uso de água corrente para preparo da solução, resíduos entre as lâminas com óleo de imersão e uso de câmaras de coloração comuns.

BACTÉRIAS AERÓBICAS – CULTURA PARA

❑ Definição e uso

- As culturas para bactérias aeróbicas estão indicadas na detecção de patógenos bacterianos aeróbicos comuns em amostras de pacientes obtidas de locais com sinais e sintomas de infecção bacteriana (p. ex., tumefação, eritema, calor, pus ou exsudato). Recomenda-se a realização de culturas para bactérias de locais específicos (p. ex., cultura de escarro, cultura de material genital), quando disponíveis. As amostras podem ser inoculadas em vários tipos de placas de cultura para microrganismos aeróbicos e caldo e podem incluir meios de crescimento seletivos e enriquecidos. Os meios típicos para cultura de bactérias aeróbicas incluem
  - Meios de suporte para o isolamento de microrganismos não exigentes, como ágar-sangue de carneiro (SBA)
  - Meios enriquecidos para o isolamento de microrganismos com necessidades nutricionais especiais, como ágar chocolate
  - Meios seletivos para suprimir o crescimento de tipos específicos de bactérias. Os meios seletivos frequentemente são formulados, de modo que colônias de diferentes tipos de microrganismos capazes de crescer nesses meios exibam aparências diferentes. O meio MacConkey é um exemplo: Seletivo:

os bacilos gram-negativos não exigentes conseguem crescer. Diferencial: os fermentadores de lactose são diferenciados dos não fermentadores

- Meios sólidos *versus* caldo
  - Os meios de cultura podem ser preparados em fase sólida ou de caldo
  - Os meios sólidos (placas de cultura) são inoculados com uma pequena quantidade da amostra. Culturas mistas são reconhecidas pela observação de diferenças na morfologia das colônias. A quantidade de cada tipo de microrganismo (e suas proporções relativas em culturas mistas) pode ser estimada (p. ex., rara, discreta, moderada ou densa)
  - As infecções piogênicas estão habitualmente associadas ao crescimento de um único patógeno (ou predominante) em quantidades moderadas ou maciças
  - O caldo de cultura pode ser inoculado com um maior volume de amostra do que as placas de ágar, o que pode melhorar a detecção de infecções com baixas concentrações de patógenos; entretanto, não é possível estimar a quantidade de bactérias na amostra com as culturas em caldo
  - O caldo de cultura possibilita a detecção de alguns patógenos anaeróbicos relativamente aerotolerantes. As culturas em caldo têm sido associadas a maior taxa de contaminação

- **Resultado esperado:** Nenhum patógeno isolado
- **Tempo total:** 48 a 72 h
  - Nas culturas positivas, é necessário um tempo adicional para isolamento, identificação, antibiograma e maior caracterização, quando apropriado.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- É preciso seguir as precauções padronizadas. É necessário assegurar a coleta de material do local da infecção
- É necessário descontaminar a pele ou as mucosas que serão atravessadas para obter a amostra
- É necessário empregar material estéril apropriado para a coleta das amostras. A amostra é colocada em recipiente estéril e hermeticamente fechado para transporte. A tampa deve estar bem ajustada, mas não excessivamente apertada. São usados meios e/ou procedimentos de transporte específicos, quando necessário, para os patógenos suspeitos (descritos adiante) ou quando o transporte até o laboratório é prolongado (> 2 h). É necessário colocar uma etiqueta na amostra com informações para a identificação do paciente e tipo de amostra, conforme descrito adiante. O transporte da amostra ao laboratório deve ser o mais rápido possível, evitando extremos de temperatura. Observe que os protocolos de coleta para alguns tipos de amostras exigem treinamento específico e/ou certificação do profissional de saúde responsável pela coleta. Exemplos incluem a coleta de amostras de medula óssea e de LCS.

❑ Limitações

- A cultura para anaeróbios é recomendada para infecções em locais provavelmente acometidos por patógenos anaeróbicos. Os exemplos incluem infecções pélvicas, infecções intra-abdominais, abscessos e feridas traumáticas e cirúrgicas. Determinados patógenos aeróbicos, como espécies de *Legionella*, exigem técnicas especiais de processamento ou cultura para a sua detecção
- **Armadilhas comuns:**
  - As amostras podem ser coletadas de locais que não constituem o local primário de infecção ativa (embora possa haver sinais de inflamação local)
  - O preparo inadequado do local pode resultar em culturas falso-positivos, devido à contaminação da amostra pela flora endógena. As amostras contaminadas também podem mascarar a identificação de patógenos exigentes ou de crescimento lento na cultura.

BACTÉRIAS ANAERÓBICAS – CULTURA PARA

❑ Definição e uso

- As culturas para bactérias anaeróbicas estão indicadas para avaliação de amostras de pacientes obtidas de locais com sinais e sintomas de infecção bacteriana (p. ex., tumefação, eritema, calor, pus ou exsudato). As infecções associadas a patógenos anaeróbicos incluem: feridas cirúrgicas e traumáticas, sinusite e infecções pararrespiratórias, infecções pélvicas e intra-abdominais, osteomielite, miosite, gangrena e feridas necróticas, abscessos e actinomicose e infecções associadas à formação de fístulas
- As culturas para anaeróbios são usadas para a detecção de patógenos bacterianos anaeróbicos comuns em amostras obtidas de paciente. Recomenda-se a realização de culturas para bactérias aeróbicas de locais específicos (p. ex., cultura de tecido, abscesso e ferida) se possível. As amostras são inoculadas em vários tipos de meios de cultura anaeróbicos. (Para uma discussão geral sobre meios de cultura ver Bactérias Aeróbicas – Cultura para). Os meios de cultura devem ser frescos e pré-reduzidos. Os meios de cultura típicos para microrganismos anaeróbios incluem:
  - Meios de ágar de suporte, como ágar Schaedler ou ágar-sangue anaeróbico CDC
  - Meio de ágar seletivos/diferenciais:
    - Ágar com álcool feniletílico ou CAN para patógenos gram-positivos anaeróbicos
    - Ágar-sangue com canamicina-vancomicina, para bacilos gram-negativos anaeróbicos
    - Ágar bile-esculina para bacteroides, para o grupo do *Bacteroides fragilis*
    - Ágar gema de ovo para a caracterização de espécies de *Clostridium*
    - Ágar ciclosserina-cefoxina-gema de ovo-frutose (CCFA) para *Clostridium difficile*
  - Caldo, como meio de tioglicolato enriquecido ou caldo de carne picada
- **Tempo total:** Incubação durante 5 a 7 dias
  - É necessário um tempo adicional para as culturas positivas para a realização de testes necessários para isolamento, confirmação como patógeno anaeróbico (teste de aerotolerância), identificação, antibiograma e caracterização mais detalhada, quando necessário. As infecções por microrganismos anaeróbicos são frequentemente polimicrobianas; o resultado final pode levar várias semanas para uma avaliação laboratorial completa, se necessário.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- Para uma discussão geral das instruções para coleta e transporte ver Bactérias Aeróbicas – Cultura Para
- Devido à flora endógena anaeróbica, as amostras dos seguintes locais devem ser enviadas para a realização de cultura anaeróbica: escarro ou amostras das vias respiratórias inferiores coletadas por broncoscopia, *swabs* da pele ou das mucosas, amostras do sistema digestório (incluindo fístulas, superfície de estomas etc.), úlceras superficiais ou escaras, incluindo úlceras de decúbito, *swabs* vaginais ou cervicais ou urina (exceto amostra de urina obtida por aspiração suprapúbica)
  - Quando forem obtidas amostras, é necessário certificar-se de que uma amostra suficiente seja coletada para todos os exames necessários para o diagnóstico (p. ex., culturas e colorações para microrganismos aeróbicos, fungos e/ou micobactérias). É necessário minimizar a exposição ao oxigênio atmosférico, e a amostra deve ser transportada em um sistema anaeróbico. As amostras para cultura de microrganismos anaeróbicos não devem ser refrigeradas nem congeladas. É necessário observar o seguinte: amostras coletadas e transportadas para cultura anaeróbica também são aceitáveis para cultura de bactérias aeróbicas, fungos ou micobactérias, contanto que seja fornecido um volume de amostra suficiente.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Nenhum patógeno anaeróbico isolado.

❑ Limitações

- As infecções anaeróbicas são frequentemente polimicrobianas. O isolamento inicial e o teste de aerotolerância podem exigir subcultura repetida em meios de cultura primários. Muitos patógenos

anaeróbicos apresentam crescimento lento e são bioquimicamente indolentes, o que torna a identificação, o antibiograma e a caracterização adicional dos microrganismos isolados no laboratório um procedimento muito mais lento do que aquele para patógenos bacterianos aeróbicos. Por conseguinte, as decisões quanto ao tratamento do paciente frequentemente precisam ser tomadas antes da disponibilidade dos resultados dos exames, limitando a utilidade da investigação extensa de culturas anaeróbicas mistas

- **Armadilhas comuns**
  - A cultura de microrganismos anaeróbicos pode ser significativamente comprometida por condições de coleta e transporte que não sejam estritamente anaeróbicas, ou em virtude da refrigeração durante o transporte. O preparo inadequado do local pode resultar em culturas falso-positivas em consequência da contaminação da amostra pela flora endógena. As culturas contaminadas também podem mascarar o reconhecimento de patógenos anaeróbicos de crescimento lento ou exigentes na cultura.

BORDETELLA PERTUSSIS (PARA DESCARTAR POSSIBILIDADE) – CULTURA PARA

Definição e uso

- Esse exame é usado para detectar a infecção aguda causada pelo patógeno de crescimento lento e exigente, *B. pertussis*, que é a causa da coqueluche. Amostras nasofaríngeas devem ser obtidas para cultura da *B. pertussis;* os aspirados são preferidos. As amostras da parte anterior das narinas ou da garganta são inaceitáveis. Recomenda-se o uso de meio de transporte (p. ex., Regan-Lowe). As amostras são inoculadas em ágar seletivo enriquecido, como Regan-Lowe
- **Tempo total:** As culturas são, em sua maioria, positivas em 7 a 10 dias, embora algumas sejam incubadas por um período de até 14 dias. É necessário um tempo adicional para a identificação final e caracterização mais detalhada do patógeno.

Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo. Uma cultura negativa não descarta a possibilidade do diagnóstico de coqueluche, particularmente quando a amostra é coletada depois da fase aguda inicial da infecção
- **Resultado positivo:** Confirma o diagnóstico de coqueluche.

Limitações

- A sensibilidade da cultura para *B. pertussis* cai significativamente depois dos primeiros 7 a 14 dias após o aparecimento dos sintomas. A coleta inadequada da amostra, o envio de amostras de outros locais diferentes da nasofaringe e o envio de amostras durante a fase crônica da doença estão associados a uma baixa sensibilidade da cultura.

Outras considerações

- Já foram descritos métodos de reação em cadeia da polimerase para o diagnóstico de coqueluche. Há relatos de reações cruzadas (p. ex., *Bordetella holmesii*), o que pode limitar a utilidade do teste de diagnóstico molecular. A sensibilidade da reação em cadeia da polimerase é maior na fase aguda inicial da infecção; todavia, o DNA de *B. pertussis* pode ser detectado durante semanas após a resolução da doença aguda. Diversos exames sorológicos estão comercialmente disponíveis, incluindo ensaios para IgM e IgA. A sensibilidade e a especificidade variáveis limitaram a utilidade clínica desses exames.

BORDETELLA PERTUSSIS (IGG) – EXAME SOROLÓGICO PARA

Definição

- A coqueluche é uma infecção respiratória causada pelo cocobacilo gram-negativo, *Bordetella pertussis*. Clinicamente, caracteriza-se por tosse intensa e prolongada. Os acessos de tosse podem ser paroxísticos e,

habitualmente em lactentes, seguidos de “guincho” inspiratório. O diagnóstico clínico constitui a base da maioria dos diagnósticos de coqueluche e das decisões quanto ao tratamento. O CDC fornece a seguinte definição de caso clínico de coqueluche: Doença com tosse de duração mínima de 2 semanas, com uma das seguintes características: paroxismos de tosse, “guincho” inspiratório ou vômito pós-tosse, sem outra causa aparente. Esse exame é usado para detectar a infecção aguda causada pelo patógeno de crescimento lento e exigente, *B. pertussis*, a causa da coqueluche. Devido à natureza contagiosa da infecção, podem ser necessários exames laboratoriais específicos para confirmar o diagnóstico quanto há suspeita clínica de coqueluche. O diagnóstico laboratorial de coqueluche é complicado pela limitação dos exames disponíveis. As opções de exames para diagnóstico e confirmação, quando necessários, dependem da idade do paciente e da fase da doença

- **Resultado esperado:** Negativo.

❑ Uso

- Ajuda na detecção da infecção por *B. pertussis.* O teste sorológico para infecção por *B. pertussis* envolve a detecção de anticorpos dirigidos contra antígenos da coqueluche, utilizando ensaios padronizados. A toxina *pertussis* (PT) e a hemaglutinina filamentosa (FHA) são os antígenos mais amplamente usados e, em menor grau, a pertactina (PRN) e as fímbrias (FIM). Somente a PT é específica para *B. pertussis;* os antígenos de FHA e pertactina apresentam reação cruzada com anticorpos produzidos na infecção por outras espécies de *Bordetella* e, possivelmente, por outras bactérias. Os níveis de anticorpos séricos foram determinados por ELISA, fixação do complemento, aglutinação e neutralização de toxinas; ELISA constitui o método de detecção de escolha em virtude de sua ampla disponibilidade e facilidade de execução
- Embora o exame sorológico para *B. pertussis* seja mais útil em investigações epidemiológicas ou em ensaios clínicos de vacinas, ele tem alguma utilidade no diagnóstico de coqueluche em alguns pacientes, particularmente adolescentes, adultos e indivíduos previamente vacinados. O exame sorológico também pode ser útil para pacientes com tosse de > 2 a 3 semanas de duração. Podem ser detectados anticorpos contra antígenos de *B. pertussis* em 1 a 2 semanas após o início dos sintomas de coqueluche em indivíduos não vacinados. Os isótipos IgG e IgA são produzidos em resposta à infecção, ao passo que IgG constitui o isótipo predominante detectado após vacinação. Todavia, nenhum antígeno ou isótipo pode ser usado para distinguir com certeza entre infecção e resposta à vacinação. Em geral, as respostas da IgM não são medidas na coqueluche e apresentam significado questionável no diagnóstico
- A abordagem sorológica mais confiável para o diagnóstico de coqueluche é o teste simultâneo de amostras pareadas de soro das fases aguda e convalescente. A observação de um aumento significativo (quatro vezes ou mais) nos títulos de anticorpos IgG ou IgA contra PT ou FHA, em comparação com amostras das fases convalescente e aguda, sugere uma infecção recente por *B. pertussis* em pacientes com doença clínica compatível com coqueluche. Entretanto, as amostras de soro pareadas não são práticas na maioria das situações clínicas. As amostras únicas para exames sorológicos para pesquisa de IgG antitoxina de coqueluche precisam ser coletadas no mínimo 2 semanas após o aparecimento dos sintomas. Um título elevado de anticorpos > 2 anos após a vacinação confirma o diagnóstico de coqueluche.

❑ Interpretação

- **Resultado positivo:** Detecção de anticorpo IgG contra *B. pertussis*, podendo indicar exposição a *B. pertussis* ou imunização atual ou passada.

❑ Limitações

- Atualmente, o CDC não aceita o exame sorológico como verificação laboratorial de coqueluche; casos que correspondem à definição de caso clínico com sorologia positiva, porém com resultado negativo da cultura ou reação em cadeia da polimerase, são considerados casos prováveis. Os exames sorológicos isolados são usados para o diagnóstico de coqueluche pelo laboratório estadual de Massachusetts (EUA) e em determinados países da União Europeia
- Os resultados da sorologia para IgG não podem ser interpretados em crianças com menos de 11 anos de

idade, em virtude de interferência decorrente da persistência de anticorpos produzidos pela vacinação na infância. O teste também não pode ser interpretado em pacientes idosos que receberam vacinação Tdap nos 3 anos anteriores.

BORRELIA BURGDORFERI (DOENÇA DE LYME) – PESQUISA DE ANTICORPOS

❑ Definição

- Teste de triagem sensível de sorologia para a detecção dos anticorpos IgG e/ou IgM contra *Borrelia burgdorferi*.

❑ Uso

- Esse exame é usado quando há suspeita de doença de Lyme em pacientes de risco. Esse exame não é necessário se o paciente apresentar picada de carrapato e eritema migratório.

❑ Interpretação

< 1,00 = negativo
1,00 a 1,19 = equívoco
> 1,10 = positivo

Nota: De acordo com as recomendações atuais do CDC, os resultados equívocos e positivos devem ser confirmados por *Western blot* antes do relato dos resultados de triagem. Se o teste for negativo, outras doenças transmitidas por carrapatos devem ser consideradas (*i. e.*, *Babesia, Ehrlichia*).

❑ Limitações

- Não deve ser usada para triagem geral de populações. Podem ser obtidos resultados falso-negativos se o teste for realizado muito cedo; deve-se repetir o exame dentro de 2 a 4 semanas. A resposta dos anticorpos IgG habitualmente só é detectável dentro de 4 a 6 semanas após a infecção; a resposta dos anticorpos IgM geralmente não é detectada durante as primeiras 2 semanas de infecção, alcançando o seu máximo 3 a 6 semanas depois da infecção. Podem ser obtidos resultados falso-positivos devido a outras doenças causadas por espiroquetas, doenças autoimunes ou outras infecções (EBV, HIV, sífilis, mononucleose infecciosa etc.). Os anticorpos IgG já podem ser detectados com 2 semanas, e os anticorpos tanto IgM quanto IgG podem permanecer detectáveis por vários anos. O diagnóstico depende das manifestações clínicas e dos exames laboratoriais disponíveis.

Leitura sugerida

FDA Public Health Advisory: Assays for Antibodies to Borrelia burgdorferi; Limitations, Use, and Interpretation for Supporting a Clinical Diagnosis of Lyme Disease. July 7, 1997. http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/UCM062429

BORRELIA BURGDORFERI (DOENÇA DE LYME) – WESTERN BLOT

❑ Definição

- O *Western blot* para anticorpos dirigidos contra *Borrelia burgdorferi*, o agente etiológico da doença de Lyme, é um método qualitativo para a classificação de imunorreatividades específicas no soro ou no plasma contra proteínas de *B. burgdorferi* organizadas de acordo com o peso molecular em bandas ou fitas de nitrocelulose distintas
- **Resultado normal:** Negativo.

❑ Uso

- O *Western blot* para *B. burgdorferi* é usado como exame de segundo nível para caracterizar a

especificidade da resposta imune do indivíduo às proteínas componentes de *B. burgdorferi* pela identificação da presença, do nível relativo e do padrão de reatividade ao conjunto completo das proteínas bacterianas. O exame é usado de modo rotineiro para fornecer evidências sorológicas para confirmação de infecção depois de um teste de rastreamento mais sensível, porém menos específico (como EIA) para reatividade geral contra *B. burgdorferi*. As reatividades tanto da IgM quanto da IgG contra as proteínas bacterianas são determinadas para fornecer informações sobre a evolução da resposta imune em relação ao estágio da infecção (*i. e.*, localizada inicial, disseminada inicial ou disseminada tardia). Uma ressalva a esse uso é o fato de que a pesquisa de IgM não é recomendada em pacientes com sintomas de mais de 1 a 2 meses de duração. Para esses casos, efetua-se apenas o teste para IgG.

❑ Interpretação

- Escores de reatividade: As reações da amostra com bandas de proteína são inicialmente classificadas em termos de intensidade relativa da reação *versus* um controle de corte ou intensidade de reação de banda positiva ("+") mínima por uma amostra de controle positiva
- **Interpretação do teste (reatividades da classe IgM)**
  - **Positivo:** Escores de reatividade de "+" ou mais de pelo menos duas das três proteínas de importância clínica no estágio inicial da doença (2 a 3 semanas depois da infecção): 41, 39, 23 kDa
  - **Negativo:** Ausência de reatividade das bandas na fita do teste ou reatividade de apenas uma das três proteínas de importância clínica
- **Interpretação do teste (reatividades da classe IgG)**
  - **Positivo:** Escores de reatividade de "+" ou mais de pelo menos 5 das 10 proteínas de importância clínica nos estágios mais avançados da doença (semanas a meses após a infecção): 93, 66, 58, 45, 41, 39, 30, 28, 23, 18 kDa
  - **Negativo:** Ausência de reatividade das bandas na fita do teste ou reatividade de < 5 das 10 proteínas de importância clínica.

❑ Limitações

- O volume mínimo da amostra é de 40 µl (20 µl para cada teste de IgM e IgG)
- Como em todo exame de segundo nível, o valor preditivo positivo do *Western blot* é uma função da possibilidade *a priori* da doença por critérios clínicos e epidemiológicos, enquanto o valor preditivo negativo não está tão bem definido, em virtude da variabilidade da resposta imune entre indivíduos infectados. Doenças com reatividade cruzada são mais frequentemente evidenciadas por reatividade à proteína flagelar de 41 kDa e, com frequência muito menor, à proteína do choque térmico de 66 kDa. As amostras de pacientes com diagnóstico de infecção por *Ehrlichia* ou *Babesia* podem exibir outras bandas específicas para *Borrelia*.

Leitura sugerida

Branda JA, Aguero-Rosenfeld ME, Ferraro MJ, et al. 2-tiered antibody testing for early and late Lyme disease using only an immunoglobulin G blot with the addition of a VisE band as the second-tier test. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:20–26.

BRUCELLA (PARA DESCARTAR A POSSIBILIDADE) – CULTURA PARA

❑ Definição

- A infecção humana pode ser causada por várias espécies do gênero *Brucella.* Esses microrganismos são bacilos gram-negativos de crescimento lento e exigentes, capazes de provocar infecção localizada e sistêmica grave. Tipicamente, as infecções são adquiridas por transmissão zoonótica, relacionada principalmente com as indústrias pecuária e de laticínios. Existe muita preocupação acerca do uso desse microrganismo para ataque de bioterrorismo. A transmissão do microrganismo é fácil, de modo que é de suma importância que o laboratório seja informado sempre que houver suspeita de brucelose.

❑ **Uso**

- Essa cultura é usada para isolar espécies de *Brucella* de amostras clínicas. Como existe o risco de infecção contraída no laboratório, e o isolamento de espécies de *Brucella* pode representar um evento sentinela em um ataque bioterrorista, a maioria dos laboratórios de microbiologia clínica limita a investigação de microrganismos isolados suspeitos a exames simples para descartar colônias suspeitas, encaminhando ao laboratório de saúde pública local os microrganismos isolados quando não é possível "descartar" o diagnóstico para identificação e caracterização adicional. Por esse motivo, os resultados finais do exame podem demorar, em comparação com exames realizados para bactérias comuns
- **Método:** As amostras são inoculadas em ágar-sangue (como ágar-sangue para *Brucella*), ágar chocolate e ágar de Thayer-Martin (se houver suspeita de contaminação pela flora endógena). As amostras para *Brucella* também são inoculadas em ágar de MacConkey
- **Tempo total:** O isolamento e a identificação preliminar para culturas de rotina estão habitualmente disponíveis em 3 a 7 dias. É necessário um tempo adicional para transferência ao laboratório de saúde pública local, confirmação da identificação e realização de outros exames.

❑ **Instruções especiais para coleta e transporte**

- Os microrganismos infectam principalmente o sistema reticuloendotelial, de modo que as amostras de medula óssea e de sangue constituem as amostras de escolha para a avaliação do paciente. Amostras de outros tecidos ou locais infectados também devem ser obtidas para cultura. Recomenda-se o exame sorológico para diagnóstico de pacientes com suspeita de brucelose.

❑ **Interpretação**

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultado positivo:** O isolamento de *Brucella* em cultura estabelece o diagnóstico de brucelose.

❑ **Limitações**

- Pode ser difícil a detecção de *Brucella* por coloração pelo método de gram em amostras primárias
- **Armadilhas comuns:** Como a brucelose pode se manifestar depois de um longo período de incubação, ou com sintomas inespecíficos e início indolente, o diagnóstico pode não ser considerado até que ocorra progressão para a fase crônica da doença. O médico pode não solicitar culturas específicas para brucelose ou pode não avisar o laboratório sobre a sua suspeita clínica.

❑ **Outras considerações**

- A brucelose é uma doença de notificação compulsória. É necessário comunicar o diagnóstico de brucelose ao órgão de saúde local.

CAXUMBA – PESQUISA DE ANTICORPOS (IGG e IGM)

❑ **Definição**

- A caxumba é uma doença generalizada, caracterizada por febre e por inflamação e tumefação das glândulas salivares, particularmente as parótidas. Em geral, a caxumba não é grave em crianças; todavia, no adulto, a inflamação pode acometer os ovários ou os testículos (orquite)
- A inflamação e a tumefação das glândulas parótidas (parotidite) na caxumba são habitualmente suficientes para estabelecer o diagnóstico e dispensar uma confirmação sorológica. Entretanto, como um terço dos casos de caxumba é subclínico, pode ser necessário o isolamento do vírus e/ou algum outro exame sorológico
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ **Uso**

- O isolamento do vírus é complexo e demorado, e, em geral, não é prático para o laboratório clínico típico.

O diagnóstico sorológico de caxumba tem sido estabelecido por métodos de neutralização, inibição da hemaglutinação (HI), imunofluorescência indireta e fixação do complemento (CF). Esses métodos carecem de especificidade, o que limita a sua utilidade na detecção do estado imunológico. O teste de HI também exige tratamento prévio do soro testado para remover os inibidores inespecíficos da hemaglutinação

- Os imunoensaios enzimáticos (EIA, ELISA) são sensíveis e específicos, e a sua sensibilidade é igual àquela do teste de neutralização e maior que a da CF ou da HI. Por conseguinte, trata-se de exames confiáveis para a determinação do estado imune. A determinação dos anticorpos IgG no soro deve ser feita a partir de 3 dias após o aparecimento inicial dos sintomas. Tipicamente, o exame permanece positivo por até 4 semanas, mas pode ser negativo em até 50 a 60% das amostras de indivíduos com doença aguda que não foram previamente vacinados. Por esse motivo, a obtenção de um título de IgM negativo em indivíduos vacinados não descarta a possibilidade de caxumba. A imunidade contra caxumba é estabelecida pela demonstração de anticorpos IgG no ELISA
- O exame é realizado para ajudar o diagnóstico de infecção de fase aguda pelo vírus da caxumba e para auxiliar a identificação de indivíduos não imunes.

❑ Interpretação

- Resultados positivos da IgM, com ou sem resultado positivo de IgG, indicam infecção recente pelo vírus da caxumba
- Resultados positivos de IgG associados a um resultado negativo da IgM indicam exposição prévia ao vírus da caxumba e imunidade contra essa infecção viral
- Resultados negativos da IgG e da IgM indicam ausência de posição prévia à caxumba e ausência de imunidade
- Os resultados equívocos devem ser seguidos da obtenção de uma nova amostra de soro em 10 a 14 dias.

❑ Limitações

- Se for usada uma amostra de sangue do cordão umbilical, os resultados positivos devem ser interpretados com cautela. O achado de anticorpos IgG contra a caxumba no sangue do cordão umbilical pode representar a consequência da transferência passiva de anticorpos maternos para o feto. Entretanto, a obtenção de um resultado negativo pode ser útil para descartar a possibilidade de infecção. O teste de IgM salivar contra a caxumba é padronizado no Reino Unido. O padrão de resposta e a acurácia são muito semelhantes aos da IgM sérica.

CITOMEGALOVÍRUS (PARA DESCARTAR A POSSIBILIDADE) – CULTURA PARA

❑ Definição e uso

- O citomegalovírus (CMV) é um patógeno viral onipresente. As infecções em pacientes imunocompetentes são, em sua maioria, assintomáticas ou discretamente sintomáticas, incluindo uma síndrome de mononucleose autolimitada. Em populações de pacientes imunocomprometidos, inclusive recém-nascidos, pacientes com AIDS e pacientes transplantados, pode ocorrer infecção grave localizada (p. ex., retinite, colite, polirradiculopatia, encefalopatia) ou sistêmica
- **Método:**
  - As amostras para cultura do CMV são habitualmente inoculadas em monocamadas de fibroblastos humanos (p. ex., prepúcio, pulmão fetal). Culturas em tubos sempre devem ser inoculadas para CMV. Culturas em *shell vial* também podem ser inoculadas. As culturas *shell vial* proporcionam um tempo total mais curto do que as culturas em tubo, porém são um pouco menos sensíveis para detecção
  - A infecção presuntiva por CMV pode ser deduzida pelo efeito citopático tópico; todavia, as culturas positivas devem ser confirmadas por técnicas imunológicas, como coloração por DFA com reagentes específicos para CMV

- **Tempo total:** As amostras com alta carga viral, como a urina, podem produzir resultados positivos em vários dias; todavia, as culturas negativas podem exigir incubação por até 4 semanas antes de serem declaradas como negativas. As culturas em *shell vial* são processadas para crescimento em 48 a 72 h após a inoculação.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras devem ser coletadas de acordo com as recomendações gerais para cultura viral do tipo de amostra
- As amostras devem ser obtidas no início da infecção aguda
- A urina é a amostra mais frequentemente recomendada para avaliação de suspeita de infecção por CMV em recém-nascidos. Para a avaliação de pacientes com suspeita de viremia, são utilizadas células isoladas do creme leucocitário ou do sangue total heparinizado para inocular culturas
- O CMV é exigente, e a amostra deve ser levada ao laboratório o mais rápido possível. A maioria das amostras deve ser colocada em meio de transporte viral e transportada a uma temperatura de 4°C, sem congelar.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultado negativo:** As culturas negativas não afastam a possibilidade de infecção pelo CMV; a causa pode incluir a perda de viabilidade após a coleta ou a presença de baixa carga viral na amostra analisada
- **Resultado positivo:** As culturas positivas geralmente indicam infecção ativa por CMV. Em certas ocasiões, as culturas positivas representam a eliminação assintomática do vírus não associada a doença.

❑ Limitações

- As culturas positivas podem ser causadas por eliminação assintomática durante a infecção latente; pode ser necessária correlação com o exame histopatológico e com outros sinais e sintomas clínicos para assegurar o diagnóstico específico.

❑ Outras considerações

- A cultura viral pode ser usada para obter microrganismos isolados do paciente para prova de sensibilidade viral ou caracterização adicional. Os exames de antigenemia de CMV ou a determinação da carga viral de CMV são mais efetivos do que a cultura viral para a identificação de infecção pré-clínica precoce por CMV em pacientes submetidos a transplante e outros pacientes imunocomprometidos.

CITOMEGALOVÍRUS, ENSAIO MOLECULAR QUANTITATIVO

❑ Definição

- O ensaio quantitativo para CMV utiliza a reação em cadeia da polimerase em tempo real para quantificar o DNA do CMV extraído do plasma de indivíduos infectados pelo vírus. O teste quantifica o DNA do CMV em diferentes faixas, dependendo do laboratório e da metodologia do exame – por exemplo, 50 a 4.200.000 cópias/mℓ. O primeiro Padrão Internacional da OMS para o citomegalovírus humano (HCMV), o NIBSC código 09/162, ajuda na padronização dos ensaios com base na técnica de amplificação de ácido nucleico (NAT) para o CMV humano. O teste COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV aprovado pela FDA tem uma faixa de 1,37E+02-9,10E+0,6 UI/mL.
- **Valor de referência:** Não é detectado quando os resultados estão abaixo do nível de detecção do ensaio.

❑ Uso

- Manejo de indivíduos infectados pelo CMV submetidos a terapia antiviral
- Indivíduos com risco de infecção grave pelo CMV

- Confirmação da infecção pelo CMV.

❑ Limitações

- É preciso ter cautela na interpretação dos resultados obtidos por diferentes laboratórios ou metodologias de ensaio. O uso de unidades UI/mℓ tem por objetivo possibilitar a realização de comparações. Os inibidores da reação em cadeia da polimerase na amostra do paciente podem levar a uma subestimativa da quantificação do vírus ou, em casos raros, a resultados falso-negativos.

CITOMEGALOVÍRUS, SOROLOGIA (IGG E IGM)

❑ Definição

- O CMV humano é um herpes-vírus. É onipresente, espécie-específico e dissemina-se por contato humano próximo. A infecção primária pode ser contraída por meio de diferentes vias de transmissão e em diferentes períodos da vida (p. ex., infecções congênitas, perinatais e pós-natais). O diagnóstico sorológico da infecção pelo CMV baseia-se na detecção dos anticorpos IgG e IgM. A IgM anti-CMV aparece no decorrer de 2 a 4 semanas e persiste por várias semanas. Além disso, a IgM anti-CMV pode reaparecer durante a infecção secundária. Tipicamente, a IgG anti-CMV pode ser detectada depois de 4 semanas e persistir por vários anos. O diagnóstico inequívoco da infecção primária pelo CMV é obtido pela documentação de soroconversão da IgG anti-CMV em amostras pareadas de soro da fase convalescente.

❑ Uso

- Ajuda no diagnóstico de doença semelhante à mononucleose em pacientes imunocompetentes
- Discrimina entre infecções atual (IgM) e prévia (IgG). Deve-se suspeitar de infecção por CMV com base na apresentação em pacientes imunocomprometidos. A síndrome congênita apresenta-se com sintomas de CMV.

❑ Interpretação

- **Valor de referência:** Negativo
- O resultado da sorologia é fornecido em termos qualitativos (negativo, equívoco ou positivo), com base nos valores de corte estabelecidos por ensaios clínicos específicos do fabricante. Entretanto, a obtenção de um resultado negativo nem sempre afasta a possibilidade de infecção aguda por hCMV. A resposta da IgM pode não ser detectável no estágio muito inicial da infecção ou se o paciente estiver imunocomprometido. Se houver suspeita de exposição clínica ao hCMV, apesar de um resultado negativo, deve-se coletar uma segunda amostra, com realização do teste em não menos do que 1 ou 2 semanas.

❑ Limitações

- Não se deve efetuar uma triagem da população geral. O valor preditivo positivo depende da possível presença do vírus. O exame só deve ser realizado em pacientes com sintomas clínicos ou nos casos em que houver suspeita de exposição. Determinadas doenças, como síndrome por vírus Epstein-Barr, toxoplasmose e hepatite, podem provocar sinais/sintomas semelhantes aos da infecção pelo CMV e precisam ser excluídas antes da confirmação do diagnóstico.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE – DETECÇÃO DE

❑ Definição e uso

- *Clostridium difficile*, uma importante causa de diarreia associada a antibióticos e colite pseudomembranosa, é um agente importante e grave de infecção hospitalar. A infecção pelo *C. difficile* (ICD) pode ser discreta e autolimitada após a interrupção de antibióticos, porém um número significativo de pacientes apresenta doença diarreica persistente e/ou grave, que pode evoluir para a colite

pseudomembranosa ou megacólon tóxico. *C. difficile* é um bacilo gram-positivo anaeróbico e formador de esporos. Produz várias toxinas (toxinas A e B) que foram usadas como base para a sua detecção. Recomenda-se a detecção do *C. difficile* para pacientes cuja doença diarreica surge após antibioticoterapia ou durante a hospitalização, particularmente quando a colite (aumento dos leucócitos fecais) constitui uma característica proeminente

- **Métodos**
  - **Citotoxicidade:** Nesse método, uma suspensão de fezes, passada através de um filtro de membrana para retirar as bactérias, é inoculada em cultura de células eucarióticas (p. ex., WI-38). A monocamada celular é examinada durante 48 h à procura de indícios de citotoxicidade "actinomórfica" típica (alteração da morfologia celular normal da monocamada). Para excluir a citotoxicidade inespecífica que pode ser observada nos filtrados de fezes, é preciso demonstrar a neutralização do efeito citotóxico, utilizando antissoro anti-*C. difficile*
  - **Cultura toxigênica:***C. difficile* pode ser isolado das fezes utilizando uma técnica de seleção de esporos (por choque térmico ou tratamento prévio com álcool de uma suspensão de fezes antes da inoculação do meio) e meios de cultura seletivos. Como nem todas as cepas isoladas de *C. difficile* produzem as toxinas associadas à doença, é preciso verificar se há produção de toxina no sobrenadante da cultura para estabelecer um diagnóstico de doença associada ao *C. difficile.*
  - **Detecção de toxina por procedimentos de imunodiagnóstico:** Foram desenvolvidos vários *kits* comerciais de aglutinação de látex ou EIA para a detecção da toxina A e/ou da toxina B do *C. difficile* de amostras de fezes. Esses ensaios fornecem um resultado mais rápido, em comparação com a cultura ou os ensaios de citotoxicidade, porém exibem menor sensibilidade e especificidade
  - **Detecção do antígeno glutamato desidrogenase de *C. difficile:*** A detecção do antígeno glutamato desidrogenase de *C. difficile* pode ser usada para a pesquisa da presença de *C. difficile* nas fezes. Como a glutamato desidrogenase não é específica para o *C. difficile* toxigênico, as amostras positivas precisam ser testadas quanto à presença de toxina para confirmar o diagnóstico de doença associada ao *C. difficile*
  - **Métodos de diagnóstico molecular:** Dispõe-se no comércio de métodos de diagnóstico molecular para a detecção do *C. difficile;* esses métodos proporcionam o ensaio mais sensível para ICD. O teste é muito específico quando realizado em pacientes com sinais e sintomas clínicos típicos de doença por *C. difficile*
- **Tempo total:**
  - Ensaios de diagnóstico molecular, imunodiagnóstico e ensaios para glutamato desidrogenase: 24 h
  - Testes de citotoxicidade: 24 a 72 h
  - Cultura: 96 h
- As amostras de fezes líquidas coletadas em frascos limpos com tampas hermeticamente fechadas devem ser transportadas até o laboratório em temperatura ambiente dentro de 2 h. Se o transporte for prolongado, a amostra deve ser mantida em temperatura refrigerada. Não deve ser congelada.

Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo.

Limitações

- Os ensaios disponíveis variam ligeiramente na sua sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de doença por *C. difficile.* A escolha dos métodos de diagnóstico precisa levar em consideração o custo, o desempenho, o tempo total e outros fatores. Os resultados positivos da pesquisa de *C. difficile* precisam ser interpretados com cautela em lactentes; a toxina pode ser detectada nas fezes de lactentes saudáveis sem sinais de doença diarreica ou colite.

COLORAÇÃO ÁLCOOL-ACIDORRESISTENTE MODIFICADA

❑ Definição e uso

- Essa coloração pode ser usada para a detecção de *Nocardia* em amostras coletadas de pacientes ou em microrganismos isolados de cultura quando houver suspeita de nocardiose com base nas manifestações clínicas ou na morfologia típica dos microrganismos isolados na cultura. A coloração pelo método de Gram é muito sensível para detecção de *Nocardia* em amostras de pacientes
- A coloração álcool-acidorresistente modificada é usada tipicamente para confirmar microrganismos nocardioformes detectados por coloração pelo método de Gram. A coloração álcool-acidorresistente modificada mostra-se útil para diferenciar *Nocardia* (positiva) de *Streptomyces* (negativa), particularmente em microrganismos isolados de cultura. A coloração álcool-acidorresistente modificada é semelhante às colorações álcool-acidorresistentes à base de carbolfucsina (colorações de Ziehl-Neelsen ou Kinyoun), exceto pelo uso de um descolorante menos ativo (H_2SO_4 a 1% ou HCl a 3% em solução aquosa). A coleta e o transporte das amostras devem ser apropriados para culturas de bactérias de rotina para o tipo de amostra
- **Tempo total:** 24 a 72 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo. As colorações negativas não descartam a possibilidade de nocardiose. As micobactérias de crescimento rápido, como *M. fortuitum*, podem ser negativas na coloração álcool-acidorresistente de rotina, porém positivas na coloração álcool-acidorresistente modificada
- **Resultado positivo com *Nocardia:*** Filamentos delicados e ramificados que retêm o corante carbolfucsina.

❑ Limitações

- A *Nocardia* pode corar-se fracamente na coloração direta de amostras do paciente. Outras espécies de actinomicetos, como *Rhodococcus equi* e, em certas ocasiões, bactérias corineformes, podem ser positivas na coloração álcool-acidorresistente modificada.

Leitura sugerida

Al-Moamary M, Black W, Bessuille E, et al. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest* 1999; 116:726–731.

Winn WC Jr, Allen SD, Janda WM, et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

COLORAÇÃO PELO MÉTODO DE GRAM

❑ Definição e uso

- Indicações:
  - Esse exame deve ser realizado como parte da rotina em determinados tipos de amostras enviadas ao laboratório para cultura bacteriana (p. ex., amostras das vias respiratórias inferiores, feridas, tecido, abscesso e drenagem, líquidos estéreis, LCS, genitais)
  - Como a coloração pelo método de Gram é menos sensível do que a cultura para a detecção de bactérias, a cultura da amostra sempre deve ser realizada com coloração pelo Gram, com algumas exceções possíveis. A coloração pelo método de Gram sem cultura possibilita a detecção acurada de candidíase vaginal e orofaríngea
- A coloração pelo método de Gram e é usada para a detecção direta e a identificação presuntiva inicial de bactérias e leveduras em amostras do paciente. As amostras devem ser coletadas e transportadas de acordo com as instruções para os tipos específicos de amostra. As amostras dos pacientes são usadas para

preparar esfregaços sobre lâminas de vidro para microscópio. Após a sua fixação, as lâminas são coradas sequencialmente com violeta cristal e, em seguida, solução de iodo. Os complexos intracelulares de violeta cristal-iodo formados são muito grandes para escapar da parede celular espessa de peptidoglicanos dos microrganismos gram-positivos com a descoloração pelo álcool, o que torna os microrganismos azul-escuro. Todavia, durante a lavagem, os complexos de violeta cristal-iodo saem através da parede celular fenestrada mais fina dos microrganismos gram-negativos, tornando-os incolores. Depois da etapa de lavagem, os microrganismos gram-negativos podem ser contracorados com safranina, produzindo uma coloração rosa leve a intensa

- A coloração pelo método de Gram é uma técnica de coloração diferencial. São relatadas as características de coloração (p. ex., rosa ou azul) e a morfologia (p. ex., cocos ou bacilos) bem como outras características dos patógenos primários. Essas informações podem contribuir para a tomada de decisão quanto à terapia empírica inicial
- A coloração pelo método de Gram pode demonstrar os PMN do hospedeiro, bem como outras evidências de inflamação. As células epiteliais provenientes de superfícies mucosas ou cutâneas indicam contaminação da amostra com a flora endógena do paciente
- **Tempo total:** < 4 h.

Interpretação

- **Resultado esperado:**
  - As amostras obtidas de locais estéreis devem ser negativas para microrganismos. Os esfregaços de amostras de locais não estéreis, como superfície das mucosas, habitualmente revelam microrganismos de várias morfologias típicas da flora endógena do local (p. ex., respiratória, vaginal, GI)
  - Os PMN e outros sinais de reação inflamatória não são típicos de amostras de tecido normal e sugerem a presença de infecção (ou de outra condição inflamatória) no local de coleta
- **Resultados positivos:**
  - Os microrganismos (habitualmente de um único morfotipo), em quantidade moderada ou grande, juntamente com PMN e outros marcadores inflamatórios são típicos de infecções piogênicas
  - Os patógenos presentes na amostra em concentrações acima de aproximadamente 10^3 a 10^4 microrganismos por mililitro devem ser detectados por coloração pelo método de Gram e tipicamente resultam em crescimento moderado ou maciço em cultura. A concentração de amostras de LCS ou de líquido estéril, utilizando determinadas técnicas, como a centrifugação, melhora a detecção de microrganismos por meio de coloração pelo método de Gram
- Qualquer tipo de microrganismo observado na coloração pelo método de Gram deve ser isolado por cultura após processamento apropriado. Por conseguinte, o monitoramento da correlação dos resultados da coloração pelo Gram e da cultura bacteriana pode ser usado como importante instrumento de controle de qualidade (CQ). A detecção de um microrganismo pelo método de Gram cuja cultura não produz nenhum microrganismo isolado comparável sugere a possível necessidade de culturas adicionais, como culturas para anaeróbios ou micobactérias
- **Resultados negativos:**
  - As infecções podem estar associadas a baixas concentrações de patógenos ($< 10^3$ microrganismos/mℓ). Por exemplo, em adultos com bacteriemia grave e sepse, a concentração de microrganismos na corrente sanguínea é tipicamente de cerca de 1 a 10 microrganismos/mℓ, isto é, bem abaixo do nível de detecção pelo exame microscópico de uma amostra corada pelo método de Gram
  - O achado de PMN e de outros sinais de inflamação pode aumentar a suspeita de infecção em esfregaços negativos para microrganismos.

Limitações

- Alguns microrganismos patogênicos não se coram intensamente pela técnica de coloração pelo Gram.

Modificações ou colorações especiais podem melhorar a detecção, como o uso de fucsina como contracorante na coloração pelo Gram. Ou laranja de acridina como alternativa fluorogênica para a coloração pelo Gram. Uma coleta inadequada da amostra, como a coleta fora do local de infecção, pode levar a resultados falso-negativos ou confusos.

Leitura sugerida

Winn WC Jr, Allen SD, Janda WM, et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

COPROCULTURA (ROTINA)

❑ Definição

A realização de coprocultura de rotina deve ser considerada para pacientes que apresentam doença diarreica aguda com eliminação frequente de fezes de consistência mole. O paciente também pode apresentar náuseas, dor abdominal e vômitos. Pode haver febre, porém não é uma característica proeminente na infecção entérica não complicada. A perda de líquido, particularmente em lactentes e em crianças pequenas, pode ser intensa e pode estar associada a complicações, incluindo desequilíbrio eletrolítico e instabilidade cardiovascular.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- Amostras aceitáveis: fezes líquidas, *swab* retal
- Não há necessidade de frascos estéreis para a coleta. As amostras podem ser coletadas em frascos limpos. O frasco não deve ter detergente nem conservante
- As amostras devem ser transportadas imediatamente ao laboratório. Se houver uma demora de > 2 h no transporte, recomenda-se o uso de um meio de transporte, como Cary-Blair
- Recomenda-se a coleta de três amostras, em dias consecutivos, para a detecção sensível de patógenos entéricos, particularmente quando o paciente corre risco de complicações, ou existe maior risco de transmissão de patógenos entéricos, como indivíduos que manipulam alimentos
- As amostras coletadas em papel higiênico ou fraldas não são aceitáveis. As amostras contaminadas por urina tampouco são aceitáveis.

❑ Uso

- A coprocultura de rotina é usada para detectar infecções GI causadas por patógenos bacterianos entéricos. Os patógenos de interesse identificados por coprocultura de rotina podem variar ligeiramente entre laboratórios, porém todos devem ser capazes de detectar espécies de *Salmonella, Shigella* e *Campylobacter*. Outros patógenos podem ser incluídos, como *E. coli* produtora de toxina Shiga, dependendo da prevalência local. A detecção de outros patógenos entéricos pode exigir exames especiais
- **Método:** Tipicamente, as amostras de fezes são inoculadas em vários meios de ágar, incluindo um meio não seletivo (p. ex., SBA), um meio diferencial levemente seletivo (p. ex., ágar de MacConkey) e um meio diferencial moderadamente seletivo (p. ex., ágar entérico de Hektoen). Alguns laboratórios têm usado enriquecimento seletivo com caldo (p. ex., caldo de Selenite) antes da inoculação da placa, porém a custo-efetividade dessas estratégias tem sido questionada. Os meios de ágar seletivos e a incubação em temperatura elevada (42°C) e condições microaerofílicas são usados para o isolamento de espécies entéricas de *Campylobacter.*
- **Tempo total:** As culturas são examinadas em 24 e 48 h para avaliação do crescimento. As colônias suspeitas são isoladas para a realização de teste de confirmação.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultados positivos:** Qualquer crescimento de *Salmonella, Shigella, Campylobacter* ou outro patógeno

entérico

- **Resultado negativo:** A probabilidade de infecção é reduzida, mas não descartada. Outras coproculturas ou testes para outros patógenos entéricos devem ser considerados.

❑ Limitações

- A detecção efetiva da infecção entérica por *E. coli* êntero-hemorrágica (p. ex., *E. coli* O157:H7), *Yersinia enterocolitica*, espécies de *Vibrio*, espécies de *Aeromonas, C. difficile* ou outros patógenos bacterianos exige a realização de culturas especiais para detecção sensível
- A doença diarreica causada por patógenos parasitários ou virais exige métodos especiais de exame
- A pesquisa de *C. difficile* deve ser considerada como alternativa para o teste para patógenos entéricos de rotina em pacientes internados
- A coprocultura pode ser negativa em infecções entéricas invasivas, como a febre tifoide. As hemoculturas são recomendadas para pacientes com infecções gastrintestinais primárias que evoluem para febre significativa associada a sinais de infecção sistêmica
- As espécies de *Shigella* podem não sobreviver quando se utilizam técnicas de enriquecimento de caldo
- **Armadilhas comuns:**
  - Os *swabs* retais podem coletar apenas uma pequena quantidade de fezes; o seu uso deve ser restrito a lactentes
  - As espécies de *Shigella* são exigentes e podem não sobreviver às mudanças do pH das fezes que ocorrem após a sua evacuação. O transporte rápido e/ou o uso de meios de transporte são importantes para o isolamento confiável por cultura.

❑ Outras considerações

- A detecção direta do antígeno de *Campylobacter* nas fezes constitui uma alternativa para a cultura no diagnóstico de campilobacteriose entérica. A sensibilidade do teste para antígeno é de 80 a 96%, com especificidade de aproximadamente 98%
- A ausência de flora fecal normal ou o crescimento predominante de levedura, *S. aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* podem ser reconhecidos pela inspeção da placa de SBA, fornecendo informações clinicamente pertinentes sobre outros diagnósticos
- O teste da oxidase pode ser realizado em microrganismos isolados em SBA com crescimento intenso para rastreamento de infecção entérica inesperada por espécies de *Vibrio, Aeromonas* ou *Plesiomonas*.

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE (PARA DESCARTAR POSSIBILIDADE) – CULTURA PARA

❑ Definição e uso

- Essa cultura é usada para detectar *Corynebacterium diphtheriae* em amostras clínicas. Deve ser considerada quando os pacientes apresentam sinais e sintomas compatíveis com difteria, que é causada por infecção local, mais comumente infecção respiratória ou cutânea, ou por doença sistêmica provocada pela ação da toxina diftérica, principalmente no coração, no sistema nervoso central ou periférico, no fígado e no rim. Atualmente, a difteria é rara nos países que instituíram programas de vacinação em larga escala contra esse patógeno
- **Método:**
  - As amostras devem ser inoculadas em meios especiais, incluindo meios seletivos, enriquecidos e diferenciais, para o isolamento de *C. diphtheriae*
  - Amostras respiratórias ou cutâneas são inoculadas em ágar SBA ou CNA (para a detecção de outros patógenos), bem como em meios enriquecidos em ágar contendo cistina e telurito, como ágar-sangue cistina-telurito ou ágar de Tinsdale modificado para a detecção de *C. diphtheriae*

- Em ágar de cistina-telurito, *C. diphtheriae, Corynebacterium ulcerans* e *Corynebacterium pseudodiphtheriae* produzem colônias pretas circundadas por um halo escuro
- A identificação de colônias suspeitas precisa ser confirmada. As cepas de *C. diphtheriae* produtoras de toxina e não produtoras de toxina podem ser isoladas de amostras clínicas. As cepas isoladas de *C. diphtheriae* devem ser encaminhadas para teste de produção de toxinas

- **Tempo total:** 48 a 72 h para o isolamento inicial. É necessário mais tempo para confirmar a identidade, realizar o teste de toxina e caracterizar os microrganismos isolados suspeitos.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- O laboratório deve ser alertado antes do envio da amostra para assegurar a disponibilidade de meios apropriados para inoculação da cultura
- São coletadas amostras de *swab* de vários locais inflamados da faringe ou de outras superfícies da mucosa respiratória. Recomenda-se a coleta de amostras de regiões próximas da membrana diftérica ou abaixo dela
- As amostras de aspirado, *swab* ou tecido para a detecção de difteria cutânea são coletadas de acordo com as recomendações gerais de coleta para lesões cutâneas
- Meios de transporte de rotina podem ser usados para o transporte.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento
- **Resultados positivos:** O isolamento de cepas toxigênicas de *C. diphtheriae* das vias respiratórias superiores ou de lesões cutâneas é diagnóstico de difteria
- **Resultados negativos:** Pode ser necessário o envio de várias amostras para o isolamento de *C. diphtheriae*.

CRYPTOCOCCUS – PESQUISA DE ANTÍGENO DE

❑ Uso

- Esse exame pode ser solicitado para o diagnóstico precoce de infecções causadas por *Cryptococcus neoformans*. É habitualmente apropriado para pacientes imunocomprometidos que apresentam sinais clínicos de meningite. O exame é mais sensível quando realizado em amostra de LCS para o diagnóstico de meningite criptocócica. O exame do soro tem menor sensibilidade para a confirmação de infecção em outros locais. A determinação do título de antígeno (efetuando um teste em duas diluições seriadas da amostra) é recomendada para amostras positivas de LCS no monitoramento da resposta ao tratamento
- **Método:**
  - Existem vários formatos para pesquisa de antígeno criptocócico comercialmente disponíveis, mais comumente ensaios de aglutinação de látex. Nesses ensaios, as partículas de látex são recobertas por anticorpos policlonais ou monoclonais contra antígenos de *C. neoformans*
  - A aglutinação em diluições de 1:8 ou mais indica a presença de doença ativa. É possível detectar aproximadamente 95% dos pacientes com meningite criptocócica pela pesquisa do antígeno criptocócico no LCS
  - A sensibilidade para amostras de LCS é de 93 a 100%, enquanto a do soro é de 83 a 97%. A especificidade para ambos os tipos de amostras é tipicamente > 95%
- **Tempo total:** < 24 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultados positivos:** Alta probabilidade de infecção criptocócica. Os resultados positivos devem ser confirmados por cultura

- **Resultados negativos:** Infecção criptocócica improvável. Deve-se efetuar uma cultura fúngica para descartar definitivamente a possibilidade de infecção criptocócica.

❑ Limitações

- Podem ocorrer reações falso-negativas, particularmente em virtude de um efeito pró-zona na amostra de soro. (O tratamento das amostras de soro com pronase diminui a incidência do fenômeno pró-zona.) Alguns microrganismos isolados de pacientes com imunocomprometimento grave podem produzir uma quantidade muito pequena de material capsular polissacarídico, resultando em testes falso-negativos
- Existem várias causas de reações falso-positivas. As reações positivas causadas pelo fator reumatoide (FR) podem ser reduzidas mediante tratamento prévio da amostra com pronase, EDTA ou agentes redutores. O líquido da sinérese dos meios de ágar pode produzir resultados falso-positivos; deve-se remover uma alíquota da amostra para pesquisa de antígeno criptocócico antes da inoculação no meio. Por fim, diversos patógenos raros, incluindo *Trichosporon beigelii* e *Capnocytophaga canimorsus*, podem produzir reações de aglutinação criptocócica falso-positivas
- **Armadilhas comuns:**
  - Os títulos positivos de antígeno criptocócico devem ser confirmados por cultura para documentar a infecção ativa e descartar a possibilidade de reações falso-positivas. Alguns pacientes infectados podem apresentar títulos muito baixos de antígeno. Todas as amostras enviadas para pesquisa de antígeno criptocócico devem ser acompanhadas de culturas do líquido cerebrospinal, sangue ou outro material potencialmente infectado para isolamento de fungos.

❑ Outras considerações

- Os títulos de antígenos são habitualmente mais elevados em pacientes com AIDS, em comparação com aqueles observados em pacientes HIV-negativos com infecção criptocócica. Nos pacientes com AIDS, títulos basais de antígeno no LCS < 1:2.048 estão associados a um melhor prognóstico. Os títulos de antígeno devem cair com a terapia antifúngica efetiva. Os títulos estáveis ou crescentes de antígeno criptocócico, mesmo com esterilização das culturas, indicam um provável fracasso do tratamento e recidiva da infecção.

CRYPTOSPORODIUM – DETECÇÃO DE ANTÍGENO DE

❑ Uso

- Esse exame é realizado para a avaliação de doença diarreica em pacientes com risco de criptosporidiose, especificamente para a identificação de *Cryptosporidium parvum* em amostras de fezes
- **Método:**
  - São utilizados imunoensaios enzimáticos. Os EIA exibem sensibilidade (quase 100%) e especificidade (quase 100%) muito altas, em comparação com uma série de exames parasitológicos das fezes. Para informações sobre a detecção microscópica de *Cryptosporidium*, ver Fezes, Pesquisa de Ovos e Parasitos.
  - Diferentes EIA para a detecção de parasitos fecais exigem diferentes amostras (frescas *vs.* preservadas) e condições de transporte. Os laboratórios devem fornecer informações específicas sobre o ensaio aos profissionais de saúde
- **Tempo total:** 24 a 48 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo.

❑ Limitações

- O exame de várias amostras melhora a detecção em pacientes com infecção leve. Recomenda-se uma série

de exames para pesquisa de ovos e parasitos em pacientes com imunoensaios negativos repetidos, nos quais continua havendo suspeita de parasitose.

Leitura sugerida

CLSI. *Procedures for the Recovery and Identification of Parasites from the Intestinal Tract; Approved Guideline*, 2nd ed. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.

Garcia LS. *Diagnostic Parasitology*, 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007.

CULTURA DA OROFARINGE (ROTINA)

❑ Definição e uso

- Essa cultura é usada principalmente para detectar *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A (SBHGA, *S. pyogenes*) de *swabs* da orofaringe. O exame é habitualmente realizado em crianças que apresentam sintomas de faringite estreptcócica. Tipicamente, os pacientes apresentam faringite moderada a grave, juntamente com sintomas sistêmicos, incluindo febre, mal-estar, cefaleia e dor abdominal. A ocorrência de coriza, tosse, diarreia e outros sintomas é mais sugestiva de outra etiologia, habitualmente viral
  - Recomenda-se a cultura de uma amostra da orofaringe para SBHGA para confirmar o resultado negativo de rastreamento de antígeno de *S. pyogenes*. Não há necessidade de culturas de confirmação em adultos com resultado negativo do teste de antígeno se a sensibilidade do teste específico para pesquisa de antígeno for > 80%
  - A importância do diagnóstico de faringite por SBHGA é a prevenção de sequelas não supurativas. A antibioticoterapia durante a fase aguda da infecção por SBHGA é efetiva na prevenção da FR, glomerulonefrite e outras complicações. A faringite por SBHGA também pode ser complicada por abscesso peritonsilar ou outras infecções pararrespiratórias supurativas
  - A cultura de material da orofaringe para SBHGA não é recomendada para confirmar uma cura após tratamento da faringite estreptocócica documentada; as culturas podem demonstrar baixos níveis clinicamente insignificantes após tratamento bem-sucedido
- **Instruções especiais para coleta e transporte:**
  - A mucosa tonsilar e faríngea posterior afetada é esfregada vigorosamente com um *swab*, com cuidado para evitar a contaminação pela língua, mucosa da boca ou outra superfície de mucosa
  - O *swab* é transportado ao laboratório em meio de transporte, de acordo com as recomendações rotineiras para amostras bacterianas
- Os *swabs* de orofaringe são inoculados em SBA; alguns laboratórios fazem uma inoculação em ágar seletivo para suprimir o crescimento da flora endógena normal e facilitar o isolamento de SBHGA. As culturas são incubadas durante 24 a 48 h
- As cepas isoladas de *S. pyogenes* continuam previsivelmente sensíveis à penicilina, que constitui o tratamento de escolha. O antibiograma não é realizado, a não ser que seja solicitado, devido à alergia do paciente à penicilina
- **Tempo total:** As culturas são examinadas por 24 a 48 h. Pode ser necessário mais 1 dia para o isolamento e a identificação de microrganismos isolados suspeitos de amostras acentuadamente contaminadas.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento de *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A
- **Resultado positivo:** As culturas positivas, juntamente com um diagnóstico clínico, são diagnósticas de faringite por SBHGA. Na ausência de sintomas, as culturas positivas podem indicar um estado de portador, e não uma infecção
- **Resultados negativos:** As culturas de orofaringe mostram-se sensíveis para descartar a possibilidade de faringite estreptocócica, porém podem ser negativas se a coleta da amostra for inadequada.

❑ Limitações

- Tipicamente, as culturas são negativas em pacientes que apresentam sintomas compatíveis com complicações não supurativas de infecção por SBHGA. Os testes sorológicos, como ASO, podem respaldar o diagnóstico
- **Armadilhas comuns:** A cultura de orofaringe não é ideal para a detecção de outros microrganismos, além do *S. pyogenes* (os estreptococos beta-hemolíticos dos grupos C e G e/ou *A. haemolyticum* são identificados em culturas de orofaringe em alguns laboratórios)
- A solicitação de cultura de orofaringe não é recomendada para a detecção do estado de portador ou para a infecção causada por outros microrganismos. Para estabelecer a causa da sinusite ou de outras infecções pararrespiratórias, são necessários procedimentos especiais de coleta e cultura (p. ex., cultura para bactérias das vias respiratórias).

❑ Outras considerações

- Outras causas de faringite incluem vírus (mais comuns), micoplasmas, estreptococos beta-hemolíticos dos grupos C e G e *Arcanobacterium haemolyticum. N. gonorrhoeae* pode ser considerado em pacientes de risco. *C. diphtheriae* é incomum nos EUA, porém a sua presença deve ser considerada em pacientes de risco. Em geral, é necessário um exame especial para detectar outros patógenos além do *S. pyogenes* em culturas de orofaringe
- O SBHGA pode causar infecção em outros locais, particularmente celulite. Devem-se solicitar culturas bacterianas de rotina apropriadas para esses locais.

CULTURA DE ESCARRO (ROTINA)

❑ Definição

- As infecções das vias respiratórias baixas (VRB) podem acometer qualquer área anatômica inferior à laringe. As infecções incluem traqueobronquite (doença das grandes vias respiratórias), bronquiolite (doença das pequenas vias respiratórias) e pneumonia (doença alveolar). As etiologias comuns dependem do local de infecção, da idade e estado de saúde do paciente, da estação e de outros fatores
- Os pacientes com infecções respiratórias baixas tipicamente apresentam um conjunto de sintomas de intensidade variável, incluindo febre, tosse, produção de escarro, dificuldade respiratória e dispneia. Os patógenos bacterianos comuns estão menos frequentemente associados a coriza e rinorreia do que os vírus respiratórios e micoplasmas. Os sintomas e o exame clínico podem ajudar a distinguir entre traqueobronquite, bronquiolite e pneumonia.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- No caso de amostras de escarro expectorado, a instrução do paciente é de importância crítica para a coleta de uma amostra informativa de boa qualidade
- As amostras precisam ser coletadas em frascos de transporte estéreis, com tampas hermeticamente fechadas
- As primeiras amostras pela manhã são habitualmente mais sensíveis, em virtude do acúmulo das secreções durante o sono
- A contaminação é reduzida em pacientes que escovam os dentes e gargarejam com água ou soro fisiológico imediatamente antes da coleta da amostra
- O paciente precisa compreender que é necessário obter escarro de tosse profunda, e a saliva não deve ser expectorada no copo de coleta
- Pode-se melhorar a produção de escarro por técnicas de percussão da parede torácica
- As amostras obtidas por procedimentos mais invasivos, como indução de escarro, LBA, aspirado traqueal e punção pulmonar, são coletadas por médicos ou fisioterapeutas respiratórios treinados de acordo com

protocolos específicos de coleta

- As amostras precisam ser transportadas ao laboratório o mais rápido possível em temperatura ambiente.

❑ Uso

- Essas culturas são usadas para identificar patógenos bacterianos responsáveis por infecções das VRB por cultura de escarro. Uma variedade de patógenos humanos pode causar infecções respiratórias baixas; observa-se uma grande superposição dos sinais e sintomas clínicos
- **Método:**
  - Deve-se efetuar um exame do escarro corado pelo método de Gram para assegurar que amostras de má qualidade não sejam processadas para cultura de escarro de rotina. Foram propostas diversas estratégias de rastreamento. As amostras de escarro são classificadas com base na presença e quantidade de PMN e CES. As amostras aceitáveis são habitualmente inoculadas em meios SBA, de chocolate e MacConkey
  - Se houver suspeita de infecção anaeróbica, são necessárias técnicas especializadas, como aspiração por agulha, para descartar a possibilidade de contaminação pela flora endógena do paciente
- **Tempo total:**
  - As culturas são incubadas por 48 a 72 h
  - É necessário um tempo adicional para isolamento, identificação, antibiograma e outros exames, quando necessário.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Crescimento discreto ou raro da flora endógena normal das vias respiratórias (ou ausência de crescimento)
- **Resultados positivos:** As culturas positivas precisam ser interpretadas com cuidado, tendo em vista os resultados da coloração pelo método de Gram e outros achados laboratoriais, exames de imagem e quadro clínico
- **Resultados negativos:** Uma cultura negativa não descarta a possibilidade de infecção respiratória baixa. A má qualidade da amostra e das condições de transporte ou a contaminação maciça podem impedir o isolamento de patógenos exigentes. Os patógenos exigentes raros das VRB, como *Bordetella pertussis*, não são detectados de modo confiável pela cultura de escarro de rotina.

❑ Limitações

- As técnicas não invasivas e minimamente invasivas para coleta de amostras podem resultar em contaminação da amostra pela flora endógena da via respiratória alta do paciente. Como as infecções das VRB são comumente causadas pela flora do paciente, essa contaminação pode comprometer a interpretação das culturas de escarro
- A sensibilidade e a especificidade das culturas de escarro de rotina são relativamente baixas para o diagnóstico de infecções respiratórias baixas. É possível melhorar os diagnósticos pelo uso de hemoculturas, pesquisa de antígeno na urina (p. ex., *S. pneumoniae*), sorologia e técnicas e exames de diagnóstico molecular para outros tipos de patógenos das VRB, como espécies de *Mycoplasma.*
- **Armadilhas comuns**
  - A coleta e o transporte inadequados da amostra constituem as principais causas de comprometimento das informações obtidas das culturas de escarro. Os critérios de rejeição podem não ser aplicados apropriadamente.

CULTURA DE FERIDA

❑ Definição

As culturas de ferida são usadas para identificar as bactérias patogênicas causadoras de infecções de ferida.

- A lesão traumática do tecido pode ser complicada por infecção. As infecções podem ser causadas por microrganismos introduzidos a partir do meio externo, como em mordidas e feridas cirúrgicas e traumáticas, ou por microrganismos provenientes da flora endógena do paciente, como na peritonite associada a ruptura do apêndice. A cultura da ferida deve ser considerada quando uma ferida exibe sinais e sintomas típicos de infecção: edema, eritema, exsudato ou formação de pus, formação de fístula, dor, tumefação ou outros sintomas.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras devem ser coletadas do local de infecção ativa. As áreas adjacentes podem exibir sinais “simpáticos” de inflamação, porém podem não conter patógenos relevantes
- O local de coleta deve ser lavado e descontaminado, usando sabão e álcool a 70%
- Recomenda-se a coleta de tecido ou aspirado infectado, pelo menos 1 g. A coleta com *swabs* não é recomendável
- A coleta e o transporte em condições anaeróbicas são recomendados, particularmente no caso de feridas fechadas. As amostras devem ser transportadas ao laboratório dentro de 2 h. Essas amostras podem ser mantidas a 4°C por um curto período de tempo se houver demora no transporte.

❑ Uso

- A maioria das amostras para cultura bacteriana de feridas deve ser examinada com coloração pelo método de Gram. As amostras de feridas superficiais com quantidades significativas de células epiteliais tendem a ser contaminadas pela flora endógena não relacionada com a infecção
- As amostras são inoculadas em meios de suporte, seletivos/diferenciais e enriquecidos
- As amostras são inoculadas em meios de suporte e não seletivos enriquecidos, como SBA e ágar chocolate, e meios seletivos, como ágar de MacConkey, PEA e CNA. Alguns laboratórios incluem um meio de caldo, como o caldo de tioglicolato, nas culturas de rotina. O meio anaeróbico é inoculado com amostras apropriadas e enviado em condições anaeróbicas
- **Tempo total:** As culturas são incubadas durante 48 a 72 h. E necessário um tempo adicional para isolamento, identificação, antibiograma e caracterização mais detalhada, se necessário.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento
- **Resultados positivos:** As culturas de feridas infectadas frequentemente apresentam crescimento de vários tipos de microrganismos. É necessário interpretar as culturas com cuidado: as culturas mistas podem ser causadas por colonização pela flora endógena ou contaminação, devido a uma técnica inadequada de coleta das amostras. Todavia, as culturas mistas podem representar infecções polimicrobianas sinérgicas, particularmente quando são isolados anaeróbios
- **Resultados negativos:** Uma cultura negativa diminui a probabilidade de infecção bacteriana ativa.

❑ Limitações

- As culturas negativas podem ser causadas por tratamento antimicrobiano prévio, infecção causada por patógeno exigente ou coleta da amostra de um outro local que não o da infecção ativa
- Patógenos importantes podem não ser identificados em culturas mistas
- Podem ser necessárias múltiplas culturas ou culturas de vários locais afetados para a detecção dos microrganismos, particularmente nas infecções crônicas. A estrutura e o meio dos abscessos podem impedir um tratamento antibiótico efetivo. São espaços avasculares, e a sua cápsula externa pode impedir a entrada de agentes antimicrobianos. Além disso, os antibióticos podem ser inativados pelo ambiente ácido e pela presença de enzimas de degradação. Pode ser necessário um tratamento cirúrgico adjuvante, principalmente na presença de grandes coleções de pus
- **Armadilha comum:** A coleta de amostras de outros locais diferentes do local de infecção ativa, como

trajetos fistulosos, frequentemente produz crescimento da flora endógena não relacionada com a infecção.

❑ Outras considerações

- As infecções piogênicas estão habitualmente associadas a crescimento intenso (10^5 UFC/mℓ)do patógeno responsável
- O tratamento das infecções polimicrobianas com cirurgia e/ou terapia antimicrobiana empírica é frequentemente bem-sucedido. Em geral, não há indicação clínica para uma análise minuciosa da cultura, com identificação e antibiograma de múltiplos microrganismos isolados
- Determinados patógenos estão associados a tipos específicos de infecções de ferida, como *P. aeruginosa* nas feridas perfurantes do pé através dos tênis e *P. multocida* nas mordeduras de gato. Essas infecções podem exigir técnicas laboratoriais especiais para a sua detecção adequada; alertar o laboratório em caso de suspeita.

CULTURA DE LÍQUIDOS CORPORAIS

❑ Definição

- Existem espaços preenchidos por líquido estéril em várias localizações anatômicas, que estão sujeitos a infecção. Exemplos de líquidos estéreis incluem os líquidos peritoneal, pleural, pericárdico e sinovial/articular. As infecções associadas ao LCS são potencialmente fatais e estão associadas a uma etiologia diferente de patógenos bacterianos, de modo que essas culturas tipicamente são processadas de maneira diferente do que aquelas de outros líquidos estéreis. A urina também é processada com técnicas de cultura diferentes, em virtude de sua conexão com o meio externo, através da uretra, e da patogenia da infecção. Uma grande variedade de patógenos bacterianos pode causar infecção de locais estéreis, e os métodos de cultura são otimizados para a identificação de microrganismos presentes em baixas concentrações.

❑ Uso

- As amostras para cultura de líquidos estéreis devem ser coletadas de locais associados a sinais e sintomas de inflamação, incluindo eritema, edema, dor, calor, acúmulo de líquido e formação de pus
- **Método:** Tipicamente, são inoculados meios de ágar sólido de suporte e enriquecido (SBA e ágar chocolate) e caldo (meios de hemocultura; a inoculação em meios de ágar seletivos/diferenciais, como ágar de MacConkey (bacilos gram-negativos), CNA ou ágar com álcool feniletílico (microrganismos gram-positivos) deve ser realizada para amostras com provável infecção polimicrobiana (p. ex., peritonite) ou contaminação pela flora endógena (p. ex., aspirados do fundo de saco). Meios anaeróbicos devem ser inoculados se houver possibilidade significativa de patógenos anaeróbicos. Se houver suspeita de infecção por um patógeno exigente e raro, o laboratório deve ser informado para que seja feita uma inoculação em culturas especiais
- **Tempo total:** As culturas são incubadas por até 7 dias. É necessário um tempo adicional para isolamento, identificação, antibiograma e caracterização minuciosa, quando necessário.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- O líquido é aspirado após preparo do local de punção, de acordo com o preparo de um local cirúrgico. A obtenção de amostras de dispositivos de drenagem não é incentivada, em virtude da alta incidência de contaminação pela flora endógena; recomenda-se a coleta direta do líquido estéril
- Recomenda-se a coleta da quantidade máxima de líquido do local infectado. Os frascos de hemocultura podem ser inoculados, e o seu uso é recomendado para pacientes com peritonite bacteriana espontânea; entretanto, deve-se guardar uma pequena quantidade de líquido para coloração pelo método de Gram e inoculação em cultura especial, se necessário
- Não se devem usar *swabs* para a coleta de líquido

- O líquido é colocado em tubos de transporte estéreis; amostras de pequeno volume ou vários mililitros de amostras de grande volume devem ser colocados em um tubo de transporte anaeróbico. Nota: As amostras transportadas em condições anaeróbicas são aceitáveis para inoculação de culturas para bactérias aeróbicas, micobactérias e fungos
- A obtenção de várias amostras antes da antibioticoterapia pode melhorar significativamente a sensibilidade da cultura para detecção dos microrganismos
- Não se deve incentivar o uso de anticoagulantes, devido à possível inibição de alguns patógenos. Se houver necessidade de anticoagulação, recomenda-se o uso de heparina ou SPS
- As amostras devem ser transportadas em temperatura ambiente, não devem ser refrigeradas nem congeladas.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento. Uma cultura negativa não descarta a possibilidade de infecção, particularmente após o início da antibioticoterapia. Patógenos exigentes e raros podem não ser isolados em cultura sem a inoculação em meios especiais
- As **culturas positivas** indicam infecção do local estéril; entretanto, as culturas que podem ser contaminadas pela flora endógena precisam ser interpretadas com cautela, levando em consideração a quantidade ou o crescimento bacteriano, a pureza da cultura, os achados na coloração pelo método de Gram e os sinais e sintomas clínicos. Pode haver crescimento de numerosos patógenos aeróbicos e anaeróbicos no líquido peritoneal infectado. Em geral, a identificação extensa e a realização de antibiograma não são clinicamente úteis: com frequência, os resultados finais só estão disponíveis quando o tratamento já está bem avançado, e o tratamento empírico é habitualmente efetivo.

Leitura sugerida

Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, et al.; the Osiris Collaborative Study Group. Prospective evaluation of criteria for microbiologic diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol.* 1998; 36:2932–2939.

Baselski V, Beavis KG, Bell M, et al. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 3rd ed. Editor in Chief: Lynne S. Garcia, Washington, DC: ASM Press; 2010.

Bernard L, Pron B, Vaugnat A, et al.; the Groupe d'Etude sur l'Osteite. The value of suction drainage fluid culture during aseptic and septic orthopedic surgery: a prospective study of 901 patients. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:46–49.

CULTURA DE MATERIAL DAS VIAS RESPIRATÓRIAS, EXCLUSÃO DE PATÓgENOS BACTERIANOS

❑ Definição

- As estruturas adjacentes às vias respiratórias, como os seios, são habitualmente estéreis ou apenas transitoriamente contaminadas. Podem tornar-se infectadas, frequentemente como superinfecção que complica uma infecção viral respiratória alta. As culturas podem ser consideradas em pacientes com sinais e sintomas muito graves compatíveis com sinusite, otite média ou outra infecção pararrespiratória, ou quando os sintomas persistem por mais de 7 dias
- Os patógenos bacterianos comuns provêm mais frequentemente da flora endógena, incluindo *Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus*. As bactérias anaeróbicas também foram implicadas, porém habitualmente na infecção crônica ou na infecção aguda associada a traumatismo. Fungos oportunistas, como espécies de *Mucor* podem causar infecções invasivas e graves das vias respiratórias altas em pacientes imunocomprometidos, particularmente em pacientes com DM.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras obtidas com *swab* são inaceitáveis para cultura, exceto aquelas coletadas por visualização

direta por um otorrinolaringologista. As amostras de *swab* não são ideais para o isolamento de patógenos anaeróbicos em infecções crônicas ou abscessos agudos

- O pus coletado por aspiração ou drenagem cirúrgica ou por aspiração dos seios da face deve ser transportado ao laboratório em condições anaeróbicas o mais rápido possível.

❑ Uso

- Tipicamente, as amostras são inoculadas em ágar SBA e chocolate e de MacConkey. Meios anaeróbicos também são inoculados, quando solicitado
- **Tempo total:** As culturas são examinadas durante pelo menos 48 h. São necessários vários dias para isolamento, identificação, antibiograma e caracterização mais detalhada dos microrganismos isolados.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento, porém é comum haver um crescimento discreto da flora respiratória endógena
- **Positivo:** Como as causas comuns de infecções pararrespiratórias provêm habitualmente da flora endógena das vias respiratórias superiores, uma cultura positiva precisa ser interpretada levando-se em consideração a quantidade ou o crescimento bacteriano, a pureza da cultura, os achados na coloração pelo método de Gram e os sinais e sintomas clínicos.

❑ Limitações

- **Armadilha comum:** Com frequência, amostras coletadas por técnica não invasiva, que mais provavelmente representam a flora endógena, e não patogênica, são enviadas para avaliação.

CULTURA DE MATERIAL DAS VIAS RESPIRATÓRIAS, PARA DESCARTAR POSSIBILIDADE DE PATÓGENOS VIRAIS

❑ Definição

- As síndromes virais respiratórias são, em sua maioria, relativamente leves e autolimitadas. Em certas ocasiões, ocorre doença grave, com necessidade de diagnóstico específico para otimizar as decisões terapêuticas e de conduta. A cultura viral pode ser usada para obter isolados para prova de sensibilidade a agentes antivirais ou para maior caracterização com finalidade epidemiológica. Esse exame pode ser solicitado para estabelecer um diagnóstico específico de doença viral respiratória sazonal. Tipicamente os agentes que crescem em cultura incluem vírus influenza A e B, RSV e vírus parainfluenza tipos 1, 2 e 3; o adenovírus pode ser incluído.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras devem ser coletadas de acordo com as recomendações gerais para cultura viral do tipo de amostra
- As amostras devem ser coletadas no início da infecção aguda
- As amostras da nasofaringe são frequentemente ideais para o diagnóstico
- O RSV é um vírus exigente, e a amostra deve ser levada ao laboratório o mais rápido possível. O vírus pode não resistir ao congelamento se houver necessidade de transporte prolongado. A maioria das amostras deve ser colocada em meio de transporte viral e transportada em gelo (4°C)
- As amostras para diagnóstico molecular, DFA, EIA e outros exames complementares para diagnóstico de vírus respiratórios devem ser enviadas de acordo com as recomendações do laboratório.
- Uso
- **Método:**
    - ▼ As amostras de lavado da nasofaringe ou *swabs* estão habitualmente associadas a melhor sensibilidade da cultura

- Tipicamente, as amostras são inoculadas em vários tipos diferentes de linhagens celulares para ajudar a garantir o crescimento de todos os patógenos de interesse. Podem-se inocular culturas em *shell vial*, além das culturas em tubo. As culturas positivas são determinadas pelo efeito citopático ou pela coloração com anticorpos monoclonais direcionados contra vírus específicos

- **Tempo total:**
  - As culturas em *shell vial* podem ser positivas em 48 a 72 h
  - A maioria dos patógenos virais respiratórios pode ser detectada em culturas em tubo por coloração às cegas com reagentes imunológicos depois de 7 dias de inoculação.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultados positivos:** As culturas positivas para vírus específicos indicam infecção ativa por esse agente
- **Resultados negativos:** Uma cultura viral negativa diminui significativamente a possibilidade de infecção viral respiratória, porém não a descarta. Técnicas de diagnóstico molecular devem ser consideradas em pacientes com doença grave.

❑ Limitações

- As culturas negativas podem resultar de numerosos fatores, incluindo técnica inadequada de coleta da amostra, coleta de amostras após a doença aguda, quando as concentrações de vírus estão abaixo do nível de detecção, ou infecção causada por um patógeno viral não incluído no painel de cultura de vírus respiratórios utilizado
- A coinfecção por dois ou mais patógenos virais respiratórios é relativamente comum. O impacto da coinfecção por patógenos virais específicos, como o metapneumovírus humano, aguarda estudos mais detalhados.

CULTURA DE MATERIAL GENITAL

❑ Definição

- Culturas de material genital devem ser obtidas de pacientes com sinais e sintomas de infecção genital localizada ou doença sexualmente transmitida, incluindo secreção, disúria ou dor abdominal baixa.

❑ Uso

- Essa cultura é usada para detectar patógenos bacterianos comuns em amostras genitais. Os patógenos de interesse tipicamente incluem *N. gonorrhoeae*, levedura, estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A e B, *Staphylococcus aureus* e *Listeria monocytogenes*. *Gardnerella vaginalis* deve ser relatada se for predominante e isolada em crescimento moderado a intenso. Devem-se utilizar amostras obtidas por técnica invasiva para cultura desses microrganismos, bem como de uma ampla variedade de outros patógenos bacterianos
- **Método:**
  - Deve-se preparar uma coloração pelo método de Gram das amostras obtidas para cultura genital. Nos homens, a presença de numerosos diplococos gram-negativos intracelulares é compatível com o diagnóstico de gonorreia. Nas mulheres, pode-se utilizar uma coloração pelo método de Gram do material vaginal para a identificação de “células indicadoras”. A ausência de lactobacilos pode ser um indicador de alteração da flora vaginal normal, conforme observado na vaginose bacteriana
  - As amostras são semeadas em meios seletivos e não seletivos que sustentam o crescimento de patógenos exigentes. Os exemplos incluem
    - Ágar-sangue e chocolate
    - Ágar CNA e de MacConkey, ou ágar seletivo comparável para o isolamento de microrganismos

gram-positivos e gram-negativos
    - Ágar seletivo para *N. gonorrhoeae,* como os meios de Thayer-Martin, Martin-Lewis, NYC ou comparáveis
- **Tempo total:** As culturas de material genital de rotina são incubadas por um período de até 72 h. É necessário um tempo adicional nas culturas positivas para isolamento, identificação final e outros exames.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- **Sexo masculino:** Deve-se efetuar uma coleta com *swab* uretral. Pode ser possível coletar a secreção ordenhada da parte peniana da uretra. A coleta de secreção uretral após massagem prostática pode melhorar a detecção em pacientes com sintomas de prostatite
- **Sexo feminino:**
    - São recomendados *swabs* uretrais ou do óstio cervical. O colo do útero é visualizado com o auxílio de espéculo lubrificado apenas com água. Antes da coleta da amostra cervical, deve-se remover o muco exocervical com um *swab* de limpeza
    - Não é recomendável o uso de amostras vaginais para culturas de material genital de rotina. As amostras vaginais podem ser úteis para o diagnóstico de candidíase vaginal, infecção por *Trichomonas vaginalis* ou superinfecção por *S. aureus*
    - Outras amostras habitualmente exigem técnicas mais invasivas de coleta, como curetagem endometrial, aspiração da glândula de Bartholin e culdocentese.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Deve haver apenas crescimento da flora endógena na cultura da amostra obtida
- **Positivo:** A interpretação das culturas positivas pode depender do microrganismo isolado e de sua quantidade. *N. gonorrhoeae* nunca faz parte da flora normal e indica gonorreia
- **Negativo:** Uma única cultura negativa não descarta a possibilidade de infecção por *N. gonorrhoeae* ou outro patógeno genital. A coleta de amostras de vários locais, como o colo do útero e da uretra, e as amostras seriadas podem melhorar a detecção.

❑ Limitações

- Os sintomas relacionados com as infecções genitais podem superpor-se aos da infecção urinária, de modo que se recomenda a realização de culturas de urina na maioria dos casos em que são realizadas culturas de material genital. As culturas de material genital de rotina são mais frequentemente realizadas para o diagnóstico de DST causada por *N. gonorrhoeae.* Várias DST não são detectadas por cultura bacteriana de rotina de material genital, incluindo *C. trachomatis, Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi, Ureaplasma urealyticum, T. vaginalis,* HSV e HPV. A detecção de infecções por esses patógenos exige culturas ou procedimentos especiais. Ver Estreptococos do Grupo B, Painel de Cultura Vaginal e Retal para a detecção do estado de portador de *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo B durante a gravidez
- Outras informações:
    - São necessárias culturas especiais para a detecção de infecções de locais não genitais por *N. gonorrhoeae*, como reto ou orofaringe
    - As técnicas de diagnóstico molecular proporcionam maior sensibilidade para o diagnóstico de infecções genitais por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*
    - O isolamento de um patógeno sexualmente transmitido em criança precisa ser investigado como sinal de possível abuso.

CULTURA DE OROFARINGE E FARINGE EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

❑ Uso

- Essa cultura é usada para detectar patógenos bacterianos que comumente provocam infecções respiratórias baixas em pacientes com FC. As amostras da faringe são mais úteis para documentar o estado de portador/infecção crônica, enquanto se recomenda a obtenção de amostras das vias respiratórias inferiores para a avaliação de infecção aguda e clinicamente evidente
- A pneumonia constitui uma causa de morbidade e mortalidade significativas em pacientes com FC. A etiologia dessas infecções é diferente daquela observada em outros grupos de pacientes. *P. aeruginosa* (inclusive variantes mucoides), *Burkholderia cepacia,* microrganismos complexos, *Stenotrophomonas maltophilia, H. influenzae* e outros bacilos gram-negativos fermentadores e não fermentadores de glicose, bem como micobactérias, *S. aureus* e *S. pneumoniae*, são comumente isolados das amostras das vias respiratórias inferiores e superiores de pacientes com FC
- O escarro de pacientes com FC não deve ser examinado com coloração pelo método de Gram, conforme recomendado para culturas de escarro de rotina de pacientes sem FC
- **Instruções especiais para coleta e transporte:**
  - Podem ser obtidos *swabs* da parte posterior da faringe
  - O escarro expectorado ou as amostras das vias respiratórias inferiores obtidas por técnicas invasivas são recomendados para a avaliação de estado de portador/infecção crônica e de exacerbação aguda da infecção pulmonar
  - As amostras são transportadas como amostras de escarro de rotina
- **Método:**
  - Efetua-se a inoculação de uma variedade de meios de ágar de suporte, seletivos e diferenciais. Os meios comumente inoculados incluem
    - SBA como meio de suporte capaz de garantir o crescimento de muitos patógenos, inclusive *S. pneumoniae*
    - Ágar CNA para patógenos gram-positivos; ágar manitol salgado para o isolamento de *S. aureus*
    - Ágar de MacConkey para bacilos gram-negativos não exigentes, incluindo *P. aeruginosa* e *S. maltophilia*
    - Ágar seletivo para *B. cepacia*
    - Ágar chocolate para o isolamento de *H. influenzae*
  - Além das culturas bacterianas, são também recomendadas culturas para micobactérias, fungos, vírus ou outros patógenos respiratórios
- **Tempo total:** As culturas são examinadas diariamente durante 96 h. São necessários vários dias para isolamento, antibiograma e identificação dos microrganismos isolados suspeitos.

❑ Interpretação

- Os pacientes com FC frequentemente apresentam colonização das vias respiratórias, que se modifica pouco com o decorrer do tempo, mesmo em resposta à terapia antimicrobiana. A interpretação das culturas que demonstram essa "flora anormal" pode representar um desafio; as decisões clínicas e terapêuticas precisam se basear em uma variedade de fatores clínicos e outros fatores, além dos resultados das culturas
- A avaliação e a interpretação das culturas respiratórias na FC baseiam-se tipicamente em vários fatores, incluindo o tipo de amostra obtida, o(s) microrganismo(s) isolado(s) e o predomínio de um patógeno específico em comparação com o restante da flora.

❑ Limitações

- Embora as micobactérias e fungos de crescimento rápido possam ser isolados em culturas respiratórias na FC, são necessárias culturas especiais para uma detecção sensível de micobactérias não tuberculosas, espécies de *Aspergillus* e outros bolores e vírus passíveis de causar infecções respiratórias agudas nesses pacientes. É difícil diferenciar entre microrganismos isolados que representam uma colonização crônica e exacerbação aguda, com base nos critérios laboratoriais

- **Armadilhas comuns:**
  - Os médicos precisam solicitar culturas especiais de orofaringe ou das vias respiratórias inferiores especificamente para a avaliação de pacientes com FC; as culturas de rotina não são ideais para a avaliação da flora tipicamente isolada dessas amostras. Os laboratórios não devem aplicar os critérios de rejeição de amostras com base no rastreamento por coloração pelo método de Gram recomendado para as culturas de escarro de rotina obtidas de outros pacientes.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS, AMPLIFICAÇÃO E DETECÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Ver Doenças/Infecções Sexualmente Transmissíveis, Diagnóstico Molecular (*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis*).

CHLAMYDIA TRACHOMATIS – CULTURA PARA

❑ Uso

- *C. trachomatis* é um patógeno intracelular obrigatório, e essa cultura pode ser usada para o diagnóstico de infecções por *C. trachomatis*. Embora os testes baseados na amplificação de ácidos nucleicos tenham surgido como os métodos de maior sensibilidade para o diagnóstico de infecções genitais por *Chlamydia*, a cultura de *Chlamydia* ainda é necessária nos tipos de amostras para os quais os testes de diagnóstico molecular ainda não foram validados. As culturas de *Chlamydia* também devem ser realizadas nos casos com implicações legais, como estupro e abuso sexual de crianças
- **Método:**
  - Células infectadas das amostras coletadas do paciente são inoculadas em cultura de células eucarióticas, mais comumente células de McCoy
  - As culturas são incubadas durante 48 a 72 h
  - Atualmente, as culturas positivas são comumente detectadas pela coloração de monocamadas fixas com anticorpos específicos anti-*C. trachomatis;* as culturas positivas demonstram uma coloração de inclusões intracelulares. A sensibilidade das culturas para a detecção de *C. trachomatis* é aumentada por meio de subculturas às cegas de uma cultura primária após o período de incubação inicial
- **Tempo total:** As culturas são incubadas por 72 h. É necessário um período adicional de 48 a 72 h para a realização de subcultura das culturas primárias antes do exame final.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- É de importância crítica coletar células epiteliais infectadas dos locais de infecção com o uso de *swabs* ou outro dispositivo atóxicos. Os *swabs* podem ser previamente umedecidos com solução salina não bacteriostática estéril antes da coleta da amostra. Podem ser obtidos raspados ou amostras de biopsia para alguns tipos de amostras (ver amostras adiante)
- Colocar as amostras em meio de transporte para *Chlamydia*, como 2-SP, e transportá-las até o laboratório a 4°C. Entregar a amostra ao laboratório o mais rápido possível
- As amostras geralmente enviadas para cultura de *Chlamydia* são obtidas dos seguintes locais:
  - **Colo do útero:** É necessário remover o excesso de muco da exocérvice. Deve-se introduzir um novo *swab* a uma distância aproximada de 1 cm no canal cervical, com rotação delicada por 10 a 15 s
  - **Uretra:** Limpar a parte distal da uretra e meato com um *swab.* Introduzir um *swab* de haste fina na uretra até 2 a 4 cm e efetuar uma rotação delicada por 10 a 15 s
  - **Conjuntiva:** É necessário remover o excesso de secreção purulenta com um *swab.* Com um novo *swab*, efetuar uma rotação delicada sobre a superfície conjuntival afetada
  - **Ânus:** Introduzir um *swab* previamente umedecido na junção anorretal e efetuar uma rotação delicada.

O *swab* não deve ficar excessivamente impregnado de fezes

- ▼ **Tuba uterina ou epidídimo:** Colocar o aspirado em um volume igual de meio de transporte para *Chlamydia*
- ▼ **Vias respiratórias (recém-nascido):** Colocar o aspirado ou lavado em um volume igual de meio de transporte para *Chlamydia*

- ■ Podem ser obtidas biopsias (linfonodos, endométrio, tuba uterina, pulmão). A amostra de biopsia é colocada em frasco estéril com meio de transporte para *Chlamydia.*

❑ Interpretação

- ■ **Resultado esperado:** Ausência de crescimento
- ■ **Resultados positivos:** A cultura de *Chlamydia* é muito específica para infecção causada por *C. trachomatis*
- ■ **Resultados negativos:** A infecção por *Chlamydia* não é descartada pela obtenção de uma cultura negativa. Para pacientes com alta suspeita de infecção por *Chlamydia*, recomenda-se repetir o exame, utilizando um teste de amplificação de ácido nucleico, quando apropriado para o local.

❑ Limitações

- ■ A cultura para *Chlamydia* é intrinsecamente menos sensível do que as técnicas de diagnóstico molecular. As espécies de *Chlamydia, C. psittaci* e *C. pneumoniae* não são isoladas por cultura para *C. trachomatis*. As seguintes amostras não são recomendadas para cultura de *Chlamydia:*
  - ▼ Líquido peritoneal
  - ▼ Secreção uretral
  - ▼ Urina
  - ▼ Líquido do fundo de saco
  - ▼ Vagina ou líquido vaginal
  - ▼ Orofaringe
- ■ **Armadilhas comuns:**
  - ▼ Coleta inadequada da amostra (seleção ou técnica de coleta da amostra) ou perda de viabilidade durante o transporte. Os *swabs* podem ser tóxicos para *C. trachomatis*. Tipos e lotes específicos de *swabs* devem ser testados quanto à toxicidade antes de liberá-los para uso clínico. As amostras uretrais só devem ser coletadas dentro de 1 h após a micção.

DETECÇÃO DE ANTÍgENO BACTERIANO

❑ Definição e uso

- ■ O propósito deste exame consiste na rápida detecção inicial de *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo B (SGB) ou *Neisseria meningitidis* no LCS. A indicação desse exame é limitada. Os relatos publicados demonstraram uma sensibilidade limitada para a detecção de pacientes com meningite causada por patógenos comuns, e os resultados raramente levam a uma modificação no manejo ou no tratamento dos pacientes. O exame pode ter alguma utilidade em pacientes que foram tratados com antibióticos antes da coleta do LCS. Há algumas evidências de que o desempenho na detecção inicial de meningite por SGB em recém-nascidos seja aceitável
- ■ Partículas de látex são recobertas por anticorpos dirigidos contra antígenos específicos dos patógenos citados anteriormente. Deve ocorrer aglutinação na presença do antígeno no LCS, seja na forma de antígeno livre, seja como células bacterianas intactas. As amostras são coletadas e transportadas de acordo com as orientações para cultura de LCS
- ■ **Tempo total:** < 4 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo; a ausência de aglutinação significa menor probabilidade de infecção do LCS causada por patógeno específico. Aglutinação positiva com reagente de látex específico: existe maior probabilidade de infecção do LCS causada pelo patógeno específico.

❑ Limitações

- A sensibilidade e a especificidade são muito baixas para a recomendação do exame para uso rotineiro. Os resultados têm pouca probabilidade de modificar o tratamento ou o manejo do paciente.

Leitura sugerida

Perkins MD, Mirrett S, Reller LB. Rapid bacterial antigen detection is not clinically useful. *J Clin Microbiol.* 1995; 30(06):1486–1491.

Ringelmann R, Heym B, Kniehl E. Role of immunologic tests in diagnosis of bacterial meningitis. *Antibiot Chemother.* 1992; 45:68–78.

DOENÇAS/INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS, DIAGNÓSTICO MOLECULAR (*CHLAMYDIA TRACHOMATIS, NEISSERIA GONORRHOEAE, TRICHOMONAS VAGINALIS*)

❑ Definição

- As técnicas de amplificação de ácido nucleico (NAATs) constituem os testes mais sensíveis para a detecção das infecções sexualmente transmissíveis (IST) comuns, *C. trachomatis, N. gonorrhoeae* e *T. vaginalis*, em amostras de urina e de material urogenital. As técnicas de cultura para a detecção desses patógenos exigem técnicas de cultura especializadas, tempo total prolongado e condições de transporte que frequentemente não estão disponíveis na prática clínica.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As NAATs comercialmente disponíveis podem ser validadas para uso em amostras de urina e de material urogenital (incluindo soluções para preparação de esfregaço fino de Papanicolaou). Não são validadas para uso com outros tipos de amostras
- As NAATs não devem ser usadas como única técnica na avaliação de estupro ou abuso sexual de crianças
- As amostras devem ser coletadas de acordo com as instruções do fabricante, incluindo tipo de amostra e materiais. São utilizados *kits* de coleta fornecidos pelo fabricante para amostra com *swab* e de urina; frascos de transferência podem ser fornecidos para amostras para preparação de esfregaço fino. É necessário assegurar que os frascos para amostras líquidas sejam preenchidos com o volume apropriado
- É preciso ter cuidado para evitar a contaminação cruzada das amostras, como, por exemplo, na área usada para transferência de urina em frasco de transferência
- A amostra deve ser transportada ao laboratório em temperatura refrigerada ou ambiente.

❑ Uso

- Podem ser obtidas amostras para avaliação de pacientes adultos sexualmente ativos com sintomas compatíveis com DST. NAATs comercialmente disponíveis para a detecção de *C. trachomatis, N. gonorrhoeae* e *T. vaginalis* apresentam sensibilidade e especificidade muito altas (> 95%)
- **Tempo total:** 24 a 72 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultados positivos:** A obtenção de um resultado positivo estabelece o diagnóstico em pacientes com sintomas compatíveis e risco de DST. Os resultados positivos precisam ser interpretados com cautela em

pacientes com baixo risco de DST. Se houver suspeita de resultado falso-positivo, recomenda-se repetir o teste, que idealmente deve ser realizado em outra amostra, utilizando uma plataforma de teste ou sequência diferentes

- **Resultados negativos:** Existe pouca probabilidade de infecção. Uma técnica incorreta de coleta, baixos níveis-alvo ou outros fatores podem produzir resultados falso-negativos.

❑ Limitações

- **Armadilhas comuns:** Os resultados do exame precisam ser interpretados no contexto da impressão clínica e probabilidade prévia de infecção. O exame deve ser repetido se houver suspeita de resultados falso-positivos ou falso-negativos
- Observa-se uma superposição significativa nos sinais e sintomas dessas infecções e outras infecções urogenitais, como vaginite bacteriana, ou condições não infecciosas. Os exames laboratoriais para essas IST não substituem o exame físico e outros procedimentos apropriados para o quadro clínico do paciente
- A acurácia depende de uma coleta adequada da amostra: o uso de *swabs* incorretos para a coleta da amostra, o enchimento inadequado dos tubos de transporte de amostras de urina e o envio de tipos inapropriados de amostras podem levar a resultados falso-negativos
- Os testes de amplificação de ácido nucleico não devem ser usados para avaliação da cura (dentro de 4 semanas após o início do tratamento), visto que o DNA pode ser detectável mesmo após a eliminação dos microrganismos viáveis.

❑ Outras considerações

- Como parte das práticas de controle de qualidade de rotina, os laboratórios que usam os testes de amplificação de ácido nucleico devem realizar rotineiramente "testes de esfregaço" (*wipe tests*) das superfícies no laboratório onde são realizados os NAAT, e também devem efetuar uma avaliação adicional e manutenção, de acordo com as instruções do fabricante. Os laboratórios também devem monitorar as taxas relatadas de infecções por *C. trachomatis, N. gonorrhoeae* e *T. vaginalis*; um aumento nas taxas de positividade não explicado por mudanças nas populações de pacientes testadas pode constituir uma indicação de contaminação do laboratório; deve-se efetuar uma cuidadosa avaliação dos procedimentos laboratoriais.

ENTEROBIUS VERMICULARIS – PESQUISA DE

❑ Definição

- Esse exame deve ser considerado em pacientes, mais frequentemente crianças, que apresentam prurido anal. Os transtornos do sono são comuns.

❑ Uso

- Esse exame é usado para estabelecer o diagnóstico de infecção entérica pelo parasito patogênico *Enterobius vermicularis* (oxiúro). Os ovos ou as fêmeas adultas são identificados em amostras coletadas da pele na região perianal. As amostras são coletadas com fita adesiva de celofane transparente ou com dispositivo comercializado para a coleta de oxiúros. A face adesiva da fita ou o dispositivo de coleta são pressionados sobre a pele perianal. Como a fêmea sai do ânus para depositar os ovos durante a noite, as amostras devem ser coletadas pela manhã, antes da evacuação e, de preferência, antes que o paciente levante
- **Tempo total:** 24 a 48 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultados positivos:** Em geral, são observados ovos típicos de *E. vermicularis*. Em certas ocasiões, observa-se uma fêmea adulta de *E. vermicularis*, identificada por estruturas características.

❑ Limitações

- A sensibilidade de um único exame é bastante baixa. Tipicamente, o diagnóstico exige o exame de várias amostras; o tratamento empírico da enterobíase pode constituir uma alternativa custo-efetiva para o tratamento baseado no diagnóstico específico
- **Armadilha comum:** O exame de uma única amostra ou de duas amostras frequentemente leva a um diagnóstico falso-negativo.

ENTEROCOCOS RESISTENTES À VANCOMICINA (VRE) – CULTURA DE VIGILÂNCIA

❑ Definição e uso

- Este exame é habitualmente solicitado para detectar o estado de portador de VRE em pacientes assintomáticos com o propósito de controle da infecção. O exame está indicado para rastreamento de pacientes com risco de autoinfecção ou de transmissão do VRE a contatos íntimos. Esse exame também pode ser solicitado para documentar a eliminação do estado de portador de VRE. A amostra do paciente é plaqueada em ágar seletivo, contendo tipicamente 6 μg/mℓ de vancomicina. Qualquer crescimento de *Enterococcus* representa VRE; todavia, a resistência à vancomicina e a identificação do microrganismo devem ser confirmadas por exames subsequentes do microrganismo isolado. São recomendadas amostras de *swab* do reto ou da pele perianal para culturas de vigilância para VRE
- **Tempo total:** 48 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo.

❑ Limitações

- A detecção do estado de portador de VRE pode exigir a obtenção de várias amostras e a coleta de vários locais potencialmente colonizados
- **Armadilha comum:** A cultura de vigilância para VRE habitualmente não está indicada para avaliação de material potencialmente infectado. Como são utilizados apenas meios seletivos para vigilância, outros patógenos possíveis são omitidos se for solicitada apenas uma cultura de vigilância para VRE. Observa-se um crescimento satisfatório do VRE em culturas de amostras de feridas e de outros tipos enviadas para avaliação de amostras infectadas.

ENTEROVÍRUS (PARA DESCARTAR POSSIBILIDADE) – CULTURA PARA

❑ Definição

- O poliovírus, os vírus Coxsackie (A e B) e os vírus ECHO são enterovírus. Como o próprio nome indica, os enterovírus replicam-se mais comumente no sistema digestório, e a transmissão orofecal é típica. As manifestações clínicas de infecção por enterovírus ocorrem, em sua maioria, fora do sistema digestório. A infecção por enterovírus é mais comumente considerada em crianças que apresentam sinais e sintomas de meningite asséptica nos meses de verão. Os enterovírus também causam uma síndrome de sepse grave em recém-nascidos (< 2 semanas de idade), pleurodinia, miocardite e miocardiopatia, bem como doenças das mucosas respiratória e oral. Com exceção da síndrome de sepse neonatal e poliomielite endêmica ou associada à vacina, a infecção por enterovírus é habitualmente seguida por recuperação completa.

❑ Uso

- Esse exame é usado para detectar infecções virais causadas por enterovírus. Diversas linhagens celulares diferentes são suscetíveis à infecção por enterovírus. Diferentes enterovírus exibem distintos graus de infecciosidade para linhagens celulares específicas, de modo que várias linhagens diferentes são tipicamente inoculadas para o isolamento de enterovírus. As células renais de macaco podem ser usadas

para poliovírus, vírus Coxsackie B e vírus ECHO. WI-38 e células fibroblásticas de pulmão embrionário humano podem ser usadas para o vírus Coxsackie A

- **Tempo total:**
  - As culturas em tubo podem ser incubadas por até 4 semanas antes de serem declaradas negativas
  - As culturas do LCS são habitualmente positivas em 7 dias (quando positivas)
  - As coproculturas ou outros tipos de amostra com maior concentração de vírus são frequentemente positivos em vários dias.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras devem ser coletadas na primeira semana após o início dos sintomas
- As amostras devem ser coletadas de acordo com as recomendações gerais para cultura viral do tipo de amostra. Nos pacientes com meningite asséptica, o LCS deve ser transportado ao laboratório em gelo (4°C). O envio de uma amostra de fezes para cultura viral pode melhorar a detecção de infecção do SNC por enterovírus.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo.

❑ Limitações

- O envio de amostras dentro de > 7 dias após o início da infecção aguda está associado a uma redução da sensibilidade. A cultura celular é negativa em 25% ou mais dos pacientes com infecção típica por enterovírus. Os enterovírus podem crescer lentamente em cultura. O crescimento de vírus Coxsackie A isolados em cultura é precário, e a sensibilidade para a sua detecção é bastante baixa. Métodos de RT-PCR comercialmente disponíveis surgiram como exames mais sensíveis e específicos para a detecção de meningite asséptica por IV.

ESCOVADO BRÔNQUICO – CULTURA QUANTITATIVA DE

❑ Definição

- As culturas bacterianas quantitativas de amostras obtidas por broncoscopia (LBA ou escova protegida) são habitualmente realizadas para avaliação de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). O diagnóstico de PAV representa um desafio, exigindo uma combinação de exames clínicos, de imagem e laboratoriais. As culturas são comparadas com limiares estabelecidos pelo laboratório, em colaboração com os profissionais de saúde.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras de escovado protegido e LBA são coletadas por um médico treinado com o uso de procedimentos padronizados
- Escova:
  - A escova é inserida através de um cateter tampado pelo canal de biopsia do broncoscópio. Após a expulsão da tampa, a escova é usada para coletar células e secreções das partes distais das vias respiratórias
  - A extremidade da escova deve ser removida, utilizando uma técnica estéril, e colocada em um pequeno volume (1 ml) de solução salina não bacteriostática para transporte
- LBA:
  - As amostras de LBA são coletadas por um médico treinado, utilizando procedimentos padronizados. O procedimento e o posicionamento da extremidade podem ser feitos sob visualização direta ou "às cegas", através de um tubo endotraqueal (mini-LBA)
  - O broncoscópio deve ser encunhado na parte terminal das vias respiratórias para assegurar a obtenção

de uma amostra do conteúdo alveolar; o retorno do procedimento deve ser de 10 a 100 ml, com uma retirada de amostra de aproximadamente 1 ml de secreções alveolares

- ▼ As amostras devem ser transportadas até o laboratório o mais rápido possível, usando protocolos padronizados para cultura bacteriana.

❑ Uso

- ■ **Método:**
  - ▼ Volumes conhecidos da amostra (ou diluições da amostra) são inoculados em meio de ágar sólido, incluindo SBA, chocolate e ágar de MacConkey (e em outros meios, quando necessário, para patógenos raros, como *Legionella*); os resultados quantitativos são relatados com base no número de colônias isoladas
  - ▼ Escova protegida: A escova é agitada vigorosamente na solução salina de transporte para liberar os microrganismos retidos. Em seguida, a solução salina é usada para preparar diluições para inoculação dos meios
  - ▼ LBA: Uma alíquota medida de líquido do LBA é usada para preparar diluições para a inoculação dos meios
  - ▼ Após a incubação, a concentração de cada tipo de microrganismo é calculada usando a contagem de colônias nos meios sólidos, o volume inoculado nos meios sólidos e a diluição da amostra original. As culturas são interpretadas de acordo com a identificação do microrganismo isolado, a quantidade de microrganismos isolados em cultura e a presença de outra flora, particularmente flora endógena de baixa patogenicidade
- ■ **Tempo total:** Incubação durante 48 h. É necessário um tempo adicional para isolamento do patógeno, identificação, antibiograma e caracterização adicional, quando necessário.

❑ Interpretação

- ■ **Resultado esperado:** Com frequência, observa-se uma baixa quantidade de flora endógena das vias respiratórias superiores
- ■ **Resultados positivos:** Em pacientes com pneumonia, espera-se o crescimento de um patógeno respiratório em uma concentração > 10^3 unidades formadoras de colônias (UFC)/mℓ para o escovado brônquico. Espera-se o crescimento de um patógeno respiratório em uma concentração de > 10^4 UFC/mℓ no LBA obtido sob orientação visual ou > 10^5 a 10^6 em minilavado broncoalveolar obtido "às cegas"
- ■ **Resultados negativos:** As culturas falso-negativas podem ser causadas por terapia antimicrobiana prévia. A detecção de pneumonia causada por determinados patógenos exigentes pode exigir a inoculação em meios especiais. A contaminação maciça da amostra por flora endógena pode mascarar o crescimento do patógeno causador.

❑ Limitações

- ■ A cultura quantitativa de amostras de escovado protegido apresenta um desempenho apenas moderado a bom, com VPP e VPN de 74 e 85%, respectivamente. A cultura quantitativa do LBA tem desempenho apenas moderado a bom, com VPP de 83 a 91% e VPN de 87 a 89%. A presença de microrganismos intracelulares em mais de 5% das células está associada a maior especificidade. O exame histopatológico do tecido e a cultura quantitativa do material de biopsia são considerados como "padrão-ouro" para o diagnóstico
- ■ **Armadilhas comuns:**
  - ▼ O valor preditivo das culturas é acentuadamente diminuído em pacientes submetidos a qualquer antibioticoterapia antes do procedimento
  - ▼ As espécies de *Candida* constituem contaminantes comuns e não devem ser identificadas rotineiramente em nível de espécie.

Leitura sugerida

Carroll KC. Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections: controversy and conundrums. *J Clin Microbiol.* 2002; 40:3115–3120.

Koenig SM, Truwit JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19:637–657.

ESCHERICHIA COLI (*E. COLI*) (ÊNTERO-HEMORRÁGICA, PRODUTORA DE TOXINA SHIGA, STEC, E. COLI O157:H7) (PARA DESCARTAR A POSSIBILIDADE) – CULTURA PARA

❑ Definição

- Esse exame é uma coprocultura especializada para a detecção de infecção GI causada por cepas de *Escherichia coli* associadas a infecção êntero-hemorrágica. Essas cepas produzem uma toxina Shiga e, com mais frequência, mas nem sempre, estão associadas a cepas de *E. coli* O157:H7. A gastrenterite causada por *E. coli* O157:H7 êntero-hemorrágica manifesta-se comumente na forma de dor abdominal, com vômitos e diarreia. As fezes podem tornar-se sanguinolentas, com sinais de colite. Pode haver febre baixa. Na maioria dos pacientes, os sintomas desaparecem no decorrer de 1 semana. Em raros casos, os pacientes, habitualmente idosos ou indivíduos muito jovens, desenvolvem SHU que surge comumente 7 dias ou mais depois do início dos sintomas diarreicos.

❑ Uso

- Essa cultura é usada para o diagnóstico de infecção GI por *E. coli* produtora de toxina Shiga. (As fezes podem ser examinadas diretamente à procura da toxina Shiga como alternativa para isolamento em cultura.) Utiliza-se um meio especial (ágar de MacConkey-sorbitol) para triagem das fezes. Os microrganismos isolados suspeitos são confirmados por sorotipagem e/ou pesquisa de produção de toxina Shiga. Quase todas as cepas de *E. coli* O157:H7 são negativas para sorbitol
- **Tempo total:** 24 a 48 h. É necessário um tempo adicional nas culturas positivas para confirmar a identificação final do microrganismo.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras são coletadas e transportadas de acordo com as recomendações para coprocultura de rotina.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultados negativos:** Existe pouca probabilidade de infecção, porém uma única cultura negativa não descarta a possibilidade de infecção por *E. coli* êntero-hemorrágica
- **Resultados positivos:** Um teste positivo indica infecção por *E. coli* O157:H7 em pacientes com quadro clínico compatível.

❑ Limitações

- As culturas habitualmente são apenas positivas na infecção inicial aguda. O uso de coprocultura para a avaliação de pacientes com síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é limitado. O uso de ágar de MacConkey-sorbitol não é sensível para a detecção de cepas de *E. coli* não O157 produtoras de toxina Shiga; devem ser utilizados métodos alternativos de exame nas áreas de prevalência de cepas não O157 toxigênicas ou durante surtos causados por cepas não O157. A antibioticoterapia na infecção por *E. coli* O157:H7 não é recomendada rotineiramente; o tratamento pode induzir a produção de toxina Shiga e aumentar a gravidade da doença.

ESTREPTOCOCOS DO GRUPO B, PAINEL DE CULTURA VAGINAL E RETAL

❑ Definição

- A infecção por *Streptococcus* do grupo B (SGB) é a principal causa de sepse neonatal de início precoce. A bacteriemia, a doença de múltiplos órgãos e a meningite representam manifestações possíveis de infecção neonatal por SGB. O estado de portador materno de SGB nos sistemas genital urinário ou digestório é o principal fator de risco para infecção neonatal. O CDC e as organizações profissionais relevantes têm recomendado a triagem de mulheres grávidas para estado de portador genital, urinário ou GI de SGB, sendo os resultados das culturas usados como orientação básica para uso de profilaxia antimicrobiana intraparto na prevenção de infecção neonatal.

❑ Instruções especiais de coleta e transporte

- As amostras de *swab* devem ser coletadas com 35 a 37 semanas de gestação
- Deve-se obter um *swab* da parte inferior da vagina/introito e, em seguida, do reto (*i. e.*, através do esfíncter anal). Podem ser utilizados dois *swabs* ou um único *swab*. Se forem utilizados dois *swabs*, ambos devem ser enviados ao laboratório como uma única amostra
- A amostra deve ser transportada ao laboratório nas primeiras 24 h em meio de transporte não nutritivo; o transporte e o armazenamento da amostra devem ser feitos a 4°C antes do processamento laboratorial. Se a paciente correr risco de anafilaxia à penicilina, indica-se a realização de antibiograma para amostras positivas para SGB.

❑ Uso

- Cultura de enriquecimento: Os *swabs* são inoculados em caldo seletivo, como caldo de Todd-Hewitt suplementado com gentamicina (8 μg/mℓ) e ácido nalidíxico (15 μg/mℓ) [caldo TransVag], ou colistina (10 μg/mℓ) e ácido nalidíxico (15 μg/mℓ) [caldo Lim]. Podem ser usados caldos enriquecidos com pigmentos cromogênicos disponíveis no comércio para cultura de enriquecimento. A cultura em caldo é incubada por 18 a 24 h a 35 a 37°C em ar ambiente ou CO_2 a 5%
- Se forem empregados caldos TransVag e Lim, efetuar uma subcultura em meio ágar apropriado (p. ex., [ágar SBA, DNA, cromogênico para SGB). As placas repicadas são examinadas à procura de colônias sugestivas de SGB, e são realizados exames para confirmação
- O caldo com pigmentos cromogênicos é processado de acordo com as instruções do fabricante
- O enriquecimento do caldo constitui o método mais comum. Os exames alternativos para a cultura com caldo enriquecido incluem aglutinação do látex específica ou sonda de ácido nucleico ou reação em cadeia da polimerase
- Deve-se efetuar um antibiograma para os SGB isolados de pacientes com alergia significativa à penicilina; deve-se realizar o D-teste para resistência induzível à clindamicina nos microrganismos isolados que são sensíveis à clindamicina, porém resistentes à eritromicina no exame de rotina
- Pode-se efetuar uma semeadura direta dos *swabs* em circunstâncias urgentes, como no caso de uma mulher sem triagem que apresenta trabalho de parto ativo; todavia, deve-se realizar também uma cultura com enriquecimento para assegurar uma sensibilidade ótima
- Uma história de infecção neonatal de início precoce por SGB em uma gestação anterior e a ocorrência de bacteriúria ou infecção urinária por SGB em qualquer momento durante a gestação atual constituem indicações para profilaxia intraparto, independentemente dos resultados de triagem; nessas pacientes, não se recomenda a triagem.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** 10 a 30% das mulheres grávidas são portadoras vaginais ou retais de SGB. O estado de portador pode ser transitório, intermitente ou persistente
- **Resultados positivos:** Na ausência de profilaxia intraparto, 1 a 2% dos lactentes nascidos de mães colonizadas por SGB desenvolvem infecção neonatal de início precoce
- **Resultados negativos:** O risco de infecção neonatal por SGB de início precoce é acentuadamente reduzido,

porém não eliminado, em pacientes com rastreamento negativo para estado de portador vaginal e retal.

❑ Limitações

- O estado de portador de SGB pode ser intermitente e pode cair abaixo do nível de detecção por ocasião da cultura de rastreamento. A detecção ótima depende da qualidade da coleta da amostra. Amostras tanto retais quanto da parte inferior da vagina devem ser obtidas. Amostras inaceitáveis para cultura: amostras cervical, perianal, perirretal e perineal. Não se deve utilizar um espéculo para a coleta. Os SGB não hemolíticos podem ser omitidos se colônias com morfologia consistente não forem descartadas por exame específico adicional.

Leitura sugerida

Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR* November 19, 2010; 59(RR-10).

ESTREPTOZIMA, ANTICORPOS ANTIESTREPTOCÓCICOS, ANTIESTREPTOLISINA O [ASO], ANTIDNASE-B [ADB]

❑ Definição

- Existem várias cepas de estreptococos (grupos A, B, C, D e G) causadoras de doença, que são identificadas pelo seu comportamento, composição química e aparência. Cada grupo provoca tipos específicos de infecções e sintomas. Os estreptococos do grupo A são as espécies mais virulentas para os seres humanos e constituem a causa de faringite "estreptocócica", amigdalite, infecções cutâneas e de feridas, infecções do sangue, escarlatina, pneumonia, febre reumática, coreia de Sydenham (anteriormente denominada dança de São Vito) e GN. Embora os sinais/sintomas possam sugerir uma infecção estreptocócica, é preciso confirmar o diagnóstico por exames complementares. O melhor procedimento, que é utilizado na infecção aguda, consiste na obtenção de uma amostra da área infectada para cultura. Todavia, as culturas são inúteis cerca de 2 a 3 semanas após a infecção inicial, razão pela qual são utilizados testes de ASO, estreptozima e ADB para determinar a infecção estreptocócica
- Esses anticorpos em altos títulos têm sido associados a PANDAS (Transtorno Neuropsiquiátrico Autoimune Pediátrico Associado a Infecções Estreptocócicas) com autismo, síndrome de Tourette, transtorno de tiques, doença de Parkinson e TOC
- As infecções estreptocócicas provavelmente constituem um fator ambiental desencadeante significativo para narcolepsia
- ***Estreptozima:***
  - ▼ O teste de estreptozima é frequentemente usado como teste de rastreamento para anticorpos contra os antígenos estreptocócicos NADase, DNase estreptoquinase, estreptolisina O e hialuronidase. Esse teste é mais útil para a avaliação de suspeita de doença pós-estreptocócica após infecção por *S. pyogenes*, como febre reumática. A estreptozima tem certas vantagens em relação a ASO e ADB. Pode detectar vários anticorpos em um único ensaio, é tecnicamente rápida e fácil e não é afetada por fatores passíveis de produzir resultados falso-positivos no teste de ASO
  - ▼ As desvantagens são as de que, embora seja capaz de detectar diferentes anticorpos, não determina qual deles foi detectado; além disso, não é tão sensível em crianças quanto em adultos. Com efeito, elevações limítrofes nos níveis de anticorpos, que poderiam ser significativas em crianças, podem não ser detectadas
- ***Título de ASO***
  - ▼ O título de ASO é usado para demonstrar a reação do corpo a uma infecção causada por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. Os estreptococos do grupo A produzem a enzima estreptolisina O, que tem a capacidade de destruir (lisar) os eritrócitos

- A ASO aparece no soro dentro de 1 semana a 1 mês após o início de uma infecção estreptocócica. A ocorrência de títulos elevados não é específica para nenhum tipo de doença pós-estreptocócica, porém indica infecção estreptocócica atual ou passada. Com frequência, a determinação seriada de ASO é efetuada para determinar a diferença entre amostras de sangue das fases aguda e convalescente. O diagnóstico de infecção estreptocócica prévia é confirmado quando os títulos seriados de ASO aumentam no decorrer de um período de semanas e, em seguida, caem lentamente. Os títulos de ASO alcançam um pico durante a terceira semana após o início dos sintomas agudos de uma doença estreptocócica; dentro de 6 meses após o início, cerca de 30% dos pacientes apresentam títulos anormais
- São observados títulos elevados em 80 a 85% dos pacientes com FR aguda e em 95% daqueles com GN aguda

- ***Anti-DNase B ou ADB***
  - Esse teste também detecta antígenos produzidos por estreptococos do grupo A e apresenta-se elevado na maioria dos pacientes com febre reumática e glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPE)
  - Com frequência, é realizado concomitantemente com o título de ASO. Com a realização simultânea de ASO e ADB, são detectados 95% das infecções estreptocócicas prévias
- Os **valores normais** podem variar de acordo com a estação do ano, a idade do paciente e a localização geográfica. Os valores esperados para adultos normais, relatados na literatura, tipicamente são < 100 UI/mℓ. O limite superior da normalidade (LSN) do título de ASO em crianças é < 100 UI/mℓ; nas crianças de idade escolar ou adultos jovens, situa-se entre 166 e 250 UI/mℓ. Um aumento de duas vezes nos níveis de ASO, utilizando uma análise seriada, dentro de 1 a 2 semanas após o resultado inicial, sustenta o diagnóstico de infecção estreptocócica prévia. Na ausência de complicações ou de reinfecção, o nível de ASO habitualmente cai para valores de pré-infecção em 6 a 12 meses
- **Valores de referência:** LSN, 116 UI/mℓ.

❑ Uso

- Tem valor direto no diagnóstico de escarlatina, erisipela e faringite e amigdalite estreptocócicas. Possui valor indireto no diagnóstico de FR, GN, detecção de infecção estreptocócica subclínica e no diagnóstico diferencial de dor articular na FR e na AR.

❑ Interpretação

- Elevação no pioderma, na nefrite pós-impetigo causada por SGA, na FR e na faringite.

❑ Limitações

- Na avaliação de pacientes com FR aguda, a American Heart Association recomenda o título de ASO em lugar de ADB. Embora a ADB seja mais sensível do que a ASO, os resultados são muito variáveis. Além disso, é preciso assinalar que, embora a ASO seja o exame recomendado, a associação de ASO e anti-DNase B é melhor do que qualquer uma das duas isoladamente
- Na determinação da ASO, são observados resultados falso-positivos quando há níveis séricos elevados de betalipoproteínas produzidas na hepatopatia e na contaminação do soro por *Bacillus cereus* ou por espécies de *Pseudomonas*. Além disso, esses títulos não ocorrem no pioderma estreptocócico. Do ponto de vista técnico, ocorrem resultados falso-positivos devido à oxidação dos reagentes
- Uma única análise de ASO pode não ser significativa, devido à variabilidade dos valores de ASO na população normal. Os achados clínicos e laboratoriais devem ser considerados no estabelecimento do diagnóstico
- As infecções estreptocócicas já tratadas com antibióticos podem não produzir resultados aumentados.

EXAME PARASITOLÓGICO DO SANGUE

❑ **Definição e uso**

- Esse exame é usado para a detecção de parasitos circulantes no sangue periférico. Deve ser solicitado quando houver suspeita de infecção causada por espécies de *Plasmodium* (malária), espécies de *Babesia* (babesiose), espécies de *Trypanosoma* (doença do sono, doença de Chagas) ou determinadas espécies de microfilárias ou infecção sistêmica por espécies de *Leishmania*. São preparados esfregaços de sangue de gota espessa e finos com sangue capilar de fluxo espontâneo ou com sangue anticoagulado com EDTA. Os esfregaços são examinados após coloração pelos métodos de Giemsa, Wright ou Wright-Giemsa. Para os esfregaços positivos, deve-se determinar o nível de parasitemia de cada amostra
- **Tempo total:**
  - ▼ Deve-se efetuar um exame preliminar imediatamente se houver suspeita de malária (tempo total de < 4 h). Laudo final dos esfregaços positivos: < 24 h.

❑ **Instruções especiais para coleta e transporte**

- A melhor morfologia é obtida com o preparo de lâminas à cabeceira do paciente, com sangue capilar de fluxo espontâneo, se possível. Como alternativa, pode-se coletar uma amostra de sangue anticoagulado com EDTA. Para as microfilárias, a circulação diurna de algumas espécies precisa ser considerada no horário de coleta da amostra (*Loa loa:* 10 a 14 h; espécies de *Wuchereria* ou *Brugia:* 18 h a 4 h da manhã). As amostras devem ser transportadas ao laboratório e os esfregaços preparados o mais cedo possível. Em geral, as amostras devem ser coletadas em 3 dias consecutivos. Nos casos suspeitos, a detecção ideal exige uma coleta de amostras a cada 6 a 8 h (até a obtenção de um resultado positivo). O sangue dos pacientes tratados deve ser examinado depois de 24, 48 e 72 h para determinar a efetividade do tratamento.

❑ **Interpretação**

- **Resultado esperado:** Negativo. A detecção sensível de parasitemia pode exigir o exame de várias amostras, conforme recomendado anteriormente
- **Resultado positivo:** Identificação da doença causada pelo parasito específico.

❑ **Limitações**

- A detecção de parasitemia de baixo nível pode exigir o exame de várias amostras. O exame de esfregaços preparados com a camada leucocitária pode melhorar a sensibilidade de detecção de alguns parasitos, como microfilárias e tripanossomos. A detecção eficiente de microfilárias exige a coleta de amostras durante as horas específicas, quando se espera a circulação do parasito
- **Armadilhas comuns:** Incluem a coleta de amostras insuficientes para exame.

❑ **Outras considerações**

- Nos pacientes tratados de modo eficiente, o nível de parasitemia deve cair com muita rapidez. Nos pacientes com parasitos resistentes a fármacos, o nível pode permanecer estável ou até mesmo aumentar.

Leitura sugerida

Garcia LS. *Diagnostic Parasitology*, 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007.

NCCLS document M15-A. *Laboratory Diagnosis of Blood-borne Parasitic Diseases*; Approved Guideline. 2000. Clinical and Laboratory Standards Institute.

FEZES – PESQUISA DE OVOS E PARASITOS

❑ **Definição**

- Este exame é solicitado para o diagnóstico dos parasitos entéricos patogênicos comuns em amostras de fezes
- As parasitoses caracterizam-se por notável diversidade de sinais e sintomas. As indicações para a pesquisa

de infecções parasitárias endêmicas podem ser bastante diretas. O médico precisa ter um alto índice de suspeita de parasitose quando um paciente apresenta sintomas após viagem para regiões onde outros parasitos são endêmicos.

❑ Uso

- As amostras devem ser examinadas a olho nu para identificar qualquer forma macroscópica de parasito, como oxiúros ou proglótides de tênias. A pesquisa de ovos e parasitas de rotina nas fezes inclui três componentes: preparação a fresco direta (apenas fezes líquidas sem conservante), preparação a fresco de concentrado de fezes (amostra fixada em formol) e preparação de um esfregaço corado permanente (amostra fixada com álcool polivinílico [PVA])
  - A preparação a fresco direta possibilita o rápido estabelecimento do diagnóstico e demonstrar a motilidade dos trofozoítos em pacientes com infecção maciça
  - A preparação a fresco de fezes concentradas, obtida da amostra de fezes fixadas com formol por sedimentação ou flutuação, possibilita a detecção de formas císticas de protozoários, oocistos de coccídios parasitos, microsporídios e ovos e larvas de helmintos
  - O esfregaço permanente, realizado com amostra de fezes conservada com PVA, proporciona a melhor morfologia para a identificação dos parasitos e o reconhecimento de artefatos, além de fornecer uma lâmina permanente que pode ser usada para identificação, se necessário. Devem-se usar corantes permanentes para confirmar a identificação de qualquer parasito detectado na preparação a fresco
- **Tempo total:** 48 a 72 h.

❑ Instruções especiais de coleta e transporte

- As fezes devem ser coletadas em frascos limpos hermeticamente fechados. Não é necessário usar frascos estéreis. As amostras de fezes coletadas com *swab*, do vaso sanitário ou de papel higiênico não são apropriadas. A detecção de parasitos pode ser inibida por meio de contraste intestinal (sulfato de bário), óleo mineral, medicamentos contendo bismuto, antidiarreicos e medicamentos de ação antiparasitária. Deve-se aguardar um intervalo de 1 a 2 semanas para a coleta de amostra após o uso desses agentes
- Deve-se coletar uma amostra de fezes durante a fase diarreica da doença. Os trofozoítos podem ser detectados apenas em fezes diarreicas; as formas císticas são mais comuns em fezes formadas
- Pelo menos três amostras de fezes, coletadas em diferentes dias, devem ser enviadas ao laboratório no período de 10 dias. Um agente purgativo, como sulfato de magnésio, melhora a detecção dos parasitos intestinais. Seis amostras, coletadas em diferentes dias no decorrer de um período de 2 semanas, devem levar à detecção de mais de 90% das infecções amebianas
- As amostras de fezes devem ser transportadas ao laboratório o mais rápido possível. As fezes precisam ser examinadas dentro de 1 h após a sua evacuação (30 min para fezes líquidas ou semilíquidas), se houver necessidade de preparação a fresco direta para a detecção de formas móveis. Se houver qualquer atraso no transporte da amostra ao laboratório, a amostra de fezes deve ser colocada em conservante. Os *kits* para coleta de fezes geralmente contêm um frasco com formol a 10% e outro frasco com solução de PVA. O frasco de PVA é inoculado para obter uma razão entre fixador e fezes de 3:1. A razão entre formol e fezes deve ser de 3:1 ou mais. As fezes devem ser misturadas totalmente com o conservante para garantir que não haja decomposição dos elementos parasitários com o armazenamento. A suspensão de formol é usada para a preparação a fresco direta de material concentrado. O material fixado com PVA é usado na preparação de esfregaços com corantes permanentes
- Devem ser realizados três exames de pesquisa de ovos e parasitos depois do tratamento: 3 ou 4 semanas após o tratamento de infecção por protozoários e 5 ou 6 semanas após tratamento para infecção por *Taenia*
- São necessárias técnicas especiais para a coleta de amostras duodenais ou amostras obtidas por endoscopia ou outras técnicas invasivas.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo

- **Resultados positivos:** A pesquisa de ovos e parasitos positiva está associada a uma alta probabilidade de parasitose ou colonização por parasitos. A identificação de parasitos não patogênicos sugere exposição a condições sanitárias precárias; deve-se considerar a necessidade de repetir o exame em pacientes sintomáticos
- **Resultados negativos:** A obtenção de um único exame negativo não descarta efetivamente a possibilidade de infecção parasitária entérica. A detecção sensível do parasito pode exigir exames adicionais com técnicas alternativas, como aspiração duodenal.

❑ Limitações

- No caso de algumas infecções parasitárias entéricas, podem ser necessárias outras amostras, além das fezes, como conteúdo duodenal, para o estabelecimento do diagnóstico. Podem ser necessárias técnicas especiais, como técnicas de eclosão de ovos, para detecção sensível de certos parasitos
- **Armadilhas comuns:**
  - A obtenção de amostras insuficientes limita o desempenho da pesquisa de ovos e parasitos
  - São necessárias técnicas de coloração especiais para a detecção efetiva de determinados parasitos entéricos patogênicos, como o uso de coloração álcool-acidorresistente modificada para a detecção de *Cryptosporidium parvum* ou de microsporídios.

FRANCISELLA TULARENSIS (PARA DESCARTAR A POSSIBILIDADE) – CULTURA PARA

❑ Definição

- *Francisella tularensis* é um bacilo gram-negativo exigente e de crescimento lento, capaz de causar infecção grave, incluindo doença localizada e sistêmica. Tipicamente, as infecções são contraídas por transmissão zoonótica pela picada de carrapatos ou por contato direto. O reservatório comum dos microrganismos inclui coelhos, roedores, veados, esquilos e outros mamíferos selvagens. Os animais domésticos podem abrigar o microrganismo. *Francisella tularensis* é facilmente transmissível, de modo que é de importância crítica que o laboratório seja informado sempre que houver suspeita de tularemia. As síndromes típicas consistem em tularemia glandular, oculoglandular e ulceroglandular; tularemia orafaríngea; tularemia tifoide e tularemia pulmonar. Há uma grande preocupação acerca do uso desse microrganismo para ataque de bioterrorismo.

❑ Uso

- Essa cultura é usada para isolar *F. tularensis* de amostras clínicas
- **Método:**
  - As amostras para isolamento de *F. tularensis* devem ser inoculadas em meios de ágar enriquecido com cisteína. Recomenda-se o uso de ágar-sangue-cisteína-glicose; a maioria dos microrganismos isolados clínicos cresce em ágar chocolate, ágar de Thayer-Martin e ágar de extrato de levedura e carvão tamponado (BCYE) não seletivo. Meios em caldo enriquecidos, como caldo de tioglicolato, também devem ser inoculados. O ágar-sangue e o ágar de MacConkey são tipicamente inoculados com amostras clínicas para o isolamento de outros patógenos possíveis
  - Devido ao risco de infecção contraída no laboratório, e como o isolamento de *F. tularensis* pode representar um evento sentinela de ataque bioterrorista, a maioria dos laboratórios de microbiologia clínica limita a avaliação de microrganismos isolados suspeitos a exames simples para descartar colônias suspeitas, encaminhando ao laboratório de saúde pública local os microrganismos isolados que não podem ser "descartados" para identificação e caracterização adicional. Por conseguinte, o resultado final do exame pode demorar, em comparação com bactérias comuns
- **Tempo total:** O isolamento e a identificação preliminar estão habitualmente disponíveis dentro de 3 a 6 dias. É necessário um tempo adicional para transferência ao laboratório de saúde pública local,

confirmação da identificação e realização de outros exames.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- Aspirado de linfonodos, amostras de lesões ulcerativas, escarro, LBA ou outras amostras localizadas, dependendo da apresentação clínica, são habitualmente enviados para estabelecimento do diagnóstico
- A cultura de várias amostras de diferentes tecidos infectados pode melhorar a detecção
- Recomenda-se a realização de hemoculturas para a avaliação de pacientes com suspeita de tularemia
- São recomendadas provas sorológicas para diagnóstico de pacientes com suspeita de tularemia.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo. Após a fase aguda da infecção, as culturas podem ficar negativas. As culturas negativas não podem descartar definitivamente a possibilidade de tularemia
- **Positivo:** O isolamento de *F. tularensis* confirma o diagnóstico de tularemia. A tularemia é uma doença de notificação compulsória; as culturas positivas precisam ser notificadas ao departamento local de saúde.

❑ Limitações

- Como *F. tularensis* é um microrganismo minúsculo e de coloração fraca, a detecção direta pela coloração de amostras clínicas pelo método de Gram é incomum. As culturas na fase final da infecção podem ser negativas. O diagnóstico sorológico pode ser útil em pacientes com doença compatível com tularemia, porém com culturas negativas
- **Armadilhas comuns:**
  - O diagnóstico de tularemia pode não ser estabelecido até depois da fase aguda da doença, quando as culturas têm menos probabilidade de fornecer um resultado positivo
  - Os médicos podem não solicitar culturas específicas para tularemia ou não alertar o laboratório sobre a sua suspeita clínica.

FUNGOS (BOLORES, LEVEDURAS, DIMÓRFICOS E DERMATÓFITOS PATOGÊNICOS) – CULTURA PARA

❑ Definição e uso

- As culturas para fungos estão indicadas quando à suspeita de infecção fúngica clinicamente relevante. As infecções fúngicas sintomáticas geralmente podem ser caracterizadas da seguinte maneira:
  - Superficiais (pele/unhas/pelos)
  - Subcutâneas (cromoblastomicose, micetoma, cisto feo-hifomicótico, esporotricose)
  - Micose sistêmica (p. ex., coccidiomicose)
  - Micose oportunista (p. ex., aspergilose)
- As culturas para fungos são usadas como método laboratorial de rotina mais sensível para a detecção de infecções fúngicas.

Método

- Os meios inoculados variam, dependendo da amostra obtida e do tipo de patógeno suspeito
- Deve-se efetuar um exame direto, como preparação a fresco ou coloração com calcoflúor branco, na maioria dos tipos de amostras; ver Fungos (KOH, calcoflúor) – Exame a Fresco para Pesquisa de. As amostras para cultura fúngica de rotina são inoculadas em meios não seletivos, como ágar BHI ou ágar Sabouraud dextrose-BHI. Para amostras provavelmente contaminadas, são inoculados meios seletivos, como ágar inibidor de bolores. Um meio enriquecido, como ágar-sangue BHI, é inoculado para melhorar o isolamento de fungos dimórficos patogênicos
- Meios especiais podem ser inoculados para alguns tipos de amostras ou patógenos suspeitos, como ágar com alpiste (níger) para *Cryptococcus neoformans*, ágar cromogênico para diferenciação de isolados de

Candida ou meio de teste para dermatófitos. Se houver suspeita de *Malassezia furfur*, inocula-se um meio suplementado com uma fonte de ácidos graxos de cadeia longa (como azeite de oliva)

- Tipicamente, os meios inoculados são incubados a 25 a 30°C em ar ambiente por um período de até 4 semanas. As culturas para isolamento de patógenos dimórficos sistêmicos podem ser incubadas a 35 a 37°C, porém o aumento de rendimento é mínimo, em comparação com a incubação a 30°C. As culturas para patógenos exigentes são incubadas por até 8 semanas
- Os meios inoculados para cultura de bactérias aeróbicas sustentam o crescimento de leveduras patogênicas comuns, espécies de *Candida*, de modo que geralmente não há necessidade de cultura específica para levedura
- Ver Hemocultura para Fungos para informações sobre a detecção de fungemia.

Tempo total:

- As culturas para leveduras são incubadas durante 7 dias. As culturas de rotina para fungos são incubadas durante um período de até 4 semanas. As culturas para patógenos dimórficos sistêmicos são incubadas por até 8 semanas. É necessário um tempo adicional para o isolamento e a identificação dos microrganismos isolados.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras são coletadas utilizando uma técnica estéril e são transportadas em frasco estéril dentro de 2 h. As amostras são conservadas a 4°C se houver atraso no transporte
- As amostras para cultura fúngica são coletadas, em sua maioria, de acordo com as instruções padronizadas de coleta de amostras
    - Não se recomenda a coleta de amostras com *swabs*, exceto no caso de amostras das mucosas para o diagnóstico de candidíase
    - A anticoagulação com SPS é recomendada para amostras de sangue e de medula óssea
    - Retirar vários fios de cabelo (10 ou mais) e raspar o couro cabeludo nas áreas acometidas
    - Limpar a unha afetada com álcool a 70%. Enviar fragmentos de unha e raspados da área sob a unha em frasco limpo
    - Limpar as lesões cutâneas com álcool a 70%. Raspar a borda que avança para retirar células superficiais e material queratinizado; colocar em frasco limpo.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento
- **Positivo:** As culturas positivas precisam ser cuidadosamente interpretadas para garantir o reconhecimento da flora endógena de fungos e contaminantes da cultura.

❑ Limitações

- Os resultados das culturas para fungos podem não estar disponíveis quando é necessário tomar uma decisão acerca do tratamento da infecção aguda. Pode haver necessidade de tratamento empírico
- **Armadilhas comuns:** O isolamento de espécies endógenas de *Candida* ou bolores contaminantes do ambiente pode resultar em tratamento desnecessário.

❑ Outras considerações

- Informações clínicas, como relato de viagem, estado imune e exposição a animais, devem ser incluídas nas solicitações de cultura para fungos
- Os exames histopatológicos e imunológicos são métodos importantes para estabelecer o diagnóstico de infecções fúngicas invasivas. Testes específicos de diagnóstico molecular mostram-se promissores para o diagnóstico sensível e específico, com tempo total de realização curto
- Pode-se estabelecer com segurança um diagnóstico de candidíase (monilíase) vaginal e oral por meio de exame microscópico direto (coloração pelo método de Gram ou preparação a fresco) de raspados da

mucosa, sem a necessidade de cultura para fungos

- A detecção de antígeno ou de produtos fúngicos, como o antígeno criptocócico, o antígeno de *Histoplasma*, β-D-glicana ou galactomanana, pode ser útil para o diagnóstico
- A preparação a fresco corada com tinta nanquim é menos sensível do que a pesquisa de antígeno criptocócico para a meningite causada por *C. neoformans*.

FUNGOS (KOH, CALCOFLÚOR) – EXAME A FRESCO PARA PESQUISA DE

❑ Definição

- O exame direto para pesquisa de elementos fúngicos pode possibilitar a rápida detecção de infecção fúngica e é recomendado para a maioria dos tipos de amostras obtidas para cultura fúngica.

❑ Uso

- Esse exame é usado para a detecção direta de formas fúngicas em amostras coletadas do paciente. A amostra é processada para obter uma suspensão líquida da amostra do paciente
  - As amostras sólidas, como tecidos, devem ser picadas para facilitar a suspensão
  - A amostra pode ser suspensa em solução salina ou solução de KOH a 10%. O uso de KOH pode melhorar a liquefação da amostra e também provoca lise das células hospedeiras e da queratina, enquanto as células fúngicas são resistentes à digestão por KOH
  - A lâmina é coberta com lamínula para exame ao microscópio óptico convencional ou de contraste de fase
  - Pode-se acrescentar à solução de KOH o calcoflúor branco, um corante fluorogênico que se liga às ligações polissacarídicas específicas existentes nas paredes celulares dos fungos, melhorando a visualização microscópica dos fungos
- **Tempo total:** 24 h
- As amostras devem ser coletadas e transportadas de acordo com as diretrizes para cultura fúngica do tipo de amostra.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Positivo:** Fornece evidências de infecção fúngica. Os elementos fúngicos podem ser caracterizados com base na sua morfologia (p. ex., levedura em brotamento, hifas asseptadas, estruturas formadoras de conídeos compatíveis com espécies de *Aspergillus*)
- **Negativo:** A infecção fúngica não é descartada por um resultado negativo no exame a fresco.

❑ Limitações

- A morfologia dos objetos precisa ser examinada com cuidado para excluir artefatos ou absorção inespecífica do corante calcoflúor por objetos não fúngicos, como capilares.

GIARDIA – DETECÇÃO DE ANTÍGENO DE

❑ Definição e uso

- O exame para detecção de antígeno de *Giardia* é usado para a identificação de *Giardia* em amostras de fezes. É empregado na avaliação de doença diarreica em pacientes com risco de giardíase. O EIA para *Giardia* tem sensibilidade e especificidade muito altas (quase 100% em ambas), em comparação com exames parasitológicos seriados de fezes
- **Tempo total:** 24 a 48 h.

- **Interpretação**
  - **Resultado esperado:** Negativo.

- **Limitações**
  - Podem ser necessárias várias amostras em pacientes com infecção leve. A repetição do teste aumenta a sensibilidade de detecção. Recomenda-se a realização de vários exames parasitológicos das fezes em pacientes com imunoensaios negativos repetidos, quando ainda houver suspeita de parasitose
  - Uma **armadilha comum**é a obtenção do tipo incorreto de amostra para o ensaio. Para que os imunoensaios sejam realizados de maneira acurada, é preciso seguir exatamente as instruções especificadas no *kit* sobre o tipo de amostra (conservada ou fresca) e procedimentos corretos.

Leitura sugerida

CLSI. *Procedures for the Recovery and Identification of Parasites from the Intestinal Tract; Approved Guideline*, 2nd ed. CLSI document M28-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.

Garcia LS. *Diagnostic Parasitology*, 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007.

HELICOBACTER PYLORI, DETECÇÃO DE ANTÍGENO NAS FEZES

- **Definição**
  - *H. pylori* é uma bactéria encontrada no estômago de cerca de dois terços das pessoas no mundo inteiro, embora a maioria dos indivíduos infectados nunca desenvolva doença. A infecção por *H. pylori* constitui um importante fator de risco para doença ulcerosa péptica. Essas bactérias são responsáveis pela grande maioria das úlceras gástricas e úlceras duodenais superiores. Pesquisas realizadas indicam que a infecção por *H. pylori* aumenta o risco de câncer gástrico, de linfoma de tecido linfoide associado à mucosa gástrica (MALT) e, possivelmente, de câncer de pâncreas. A infecção por *H. pylori* pode ser diagnosticada por métodos invasivos (p. ex., histopatologia) ou exames não invasivos (p. ex., sorologia, teste de ureia no ar expirado, antígeno nas fezes). A maioria dos exames utiliza um formato de EIA. Os testes que utilizam anticorpos monoclonais contra *H. pylori* demonstraram ter a melhor acurácia.

- **Uso**
  - O exame é solicitado para a avaliação de pacientes com dispepsia ou outros sinais/sintomas da parte alta do sistema digestório sugerindo infecção por *H. pylori.* Amostras de fezes são coletadas e transportadas utilizando métodos laboratoriais padronizados. O teste pode ser solicitado para monitorar o efeito do tratamento sobre a infecção por *H. pylori.* O antígeno nas fezes torna-se indetectável com o tratamento efetivo.

- **Interpretação**
  - **Resultado esperado:** Negativo
  - **Resultado positivo:** Infecção ativa por *H. pylori.* Podem ser observados resultados falso-positivos em aproximadamente 5% dos casos
  - **Resultado negativo:** O paciente tem pouca probabilidade de ter infecção ativa por *H. pylori.* Podem ser obtidos resultados falso-negativos em 5 a 7% dos pacientes; deve-se considerar a repetição do exame ou a realização de exame com outros tipos de ensaios para infecção em pacientes com alta suspeita de infecção por *H. pylori.*

Leitura sugerida

Choi J, Kim CH, Kim D, et al. Prospective evaluation of a new stool antigen test for the detection of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, rapid urease test, ^{13}C-urea breath test, and serology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26:1053–1059.

HELICOBACTER PYLORI, PAINEL SOROLÓGICO (PESQUISA DE ANTICORPOS [IGG, IGA, IGM])

❑ Definição

- *H. pylori* é uma bactéria encontrada no estômago de cerca de dois terços das pessoas no mundo inteiro, embora a maioria dos indivíduos infectados nunca desenvolva doença. A infecção por *H. pylori* é um importante fator de risco para úlcera péptica. Essas bactérias são responsáveis pela grande maioria das úlceras gástricas e úlceras duodenais superiores. Pesquisas realizadas indicam que a infecção por *H. pylori* aumenta o risco de câncer gástrico, de linfoma de tecido linfoide associado à mucosa gástrica (MALT) e, possivelmente, de câncer de pâncreas
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Rastreamento da infecção por *H. pylori.*
- O exame sorológico laboratorial para a detecção de anticorpos IgG contra *H. pylori* é barato e não invasivo. Trata-se do exame sorológico predominante disponível para uso clínico e apropriado para a prática de cuidados primários. Entretanto, preocupações acerca de sua acurácia limitaram o seu uso. Estudos de grande porte constataram que esse exame apresenta alta sensibilidade (90 a 100%), porém especificidade variável (76 a 96%); a acurácia variou de 83 a 98%
- Em alguns estudos, foi constatado que os anticorpos IgA conseguem detectar casos com teste de IgG negativo. Todavia, vários estudos demonstraram que a pesquisa de IgA é, de modo global, menos sensível e menos específica do que a pesquisa do IgG. Alguns laboratórios também oferecem testes de IgM; a presença de títulos elevados indica infecção aguda. A pesquisa de IgM desempenha pouco ou nenhum papel na prática clínica para o diagnóstico ou o tratamento de uma condição que quase sempre já está instalada há muito tempo por ocasião da suspeita de infecção por *H. pylori.*

❑ Interpretação

- **Resultado positivo:** Indica a detecção de anticorpos IgG contra *H. pylori* na amostra. A presença de anticorpos IgG contra *H. pylori* fornece uma indicação de exposição prévia ao microrganismo
- **Resultado negativo:** Indica que não foram detectados anticorpos IgG contra *H. pylori* na amostra. Os resultados negativos desse teste não descartam a possibilidade de infecção primária recente.

❑ Limitações

- As diretrizes do ACG recomendam que o exame para a detecção de *H. pylori* seja apenas realizado se o médico planejar um tratamento em caso de resultado positivo
- O exame está indicado para pacientes com doença ulcerosa péptica, história pregressa de úlcera péptica documentada ou linfoma MALT gástrico
- A estratégia de testar e tratar *H. pylori* (*i. e.*, realização de teste e tratamento se o resultado for positivo) é uma estratégia de manejo comprovada para pacientes com dispepsia não investigada que têm menos de 55 anos de idade e que não apresentam "manifestações de alarme" (sangramento, anemia, saciedade precoce, perda de peso inexplicada, disfagia progressiva, odinofagia, vômitos recorrentes, história familiar de câncer GI, neoplasia maligna esofagogástrica prévia)
- A decisão sobre o teste a ser usado e a situação na qual deve ser realizado depende, em grande parte, da necessidade de avaliação do paciente com endoscopia alta e da compreensão das vantagens, desvantagens e custos do teste em questão
- Não se recomenda triagem da população geral de pacientes assintomáticos
- Nos pacientes com história familiar de câncer GI, deve-se efetuar um rastreamento se houver sinais/sintomas (endoscopia com biopsia)
- Os pacientes sem sinais/sintomas de "alarme" e dispepsia que não responde ao tratamento antirrefluxo

podem ser candidatos à pesquisa de *H. pylori.*

HEMOCULTURA DE ROTINA

❑ Definição e uso

- A hemocultura de rotina é usada para a detecção de infecções da corrente sanguínea (ICS) por bactérias aeróbicas e anaeróbicas e por leveduras patogênicas comuns. Os microrganismos isolados potencialmente patogênicos são identificados, e efetua-se um antibiograma, quando apropriado. São necessários exames especiais para a detecção de micobactérias, parasitos, vírus e alguns fungos patogênicos
- Indicações:
  - Síndrome séptica, febre, calafrios, mal-estar, hipotensão, perfusão inadequada, toxicidade, taquicardia, hiperventilação
  - Avaliação de infecções localizadas graves, como pneumonia, infecção urinária e meningite. Pode não haver sinais e sintomas clássicos em lactentes, indivíduos idosos e pacientes com determinados distúrbios clínicos ou condições cirúrgicas
- **Métodos:**
  - A maioria dos sistemas de hemocultura disponíveis no comércio recomenda a inoculação de sangue em dois meios de caldo: um para aeróbios e outro para anaeróbios. Podem ser utilizados métodos de lise-centrifugação para a detecção rotineira de ICS por bactérias ou leveduras; todavia, tipicamente, esses métodos são mais utilizados para a detecção de micobacteriemia ou fungemia
- **Tempo total:** Em geral, incubação de 5 a 7 dias. A maioria das hemoculturas verdadeiro-positivas torna-se positiva dentro de 24 a 48 h após a inoculação.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- A descontaminação do local de coleta constitui o fator mais importante na prevenção de hemoculturas falso-positivas (*i. e.*, contaminadas). Os meios de cultura devem ser inoculados de acordo com as instruções do fabricante. Em geral, são inoculados 8 a 10 ml de sangue em cada frasco de hemocultura. Para crianças pequenas, recomenda-se um volume menor de inóculo, com base no peso ou na idade. Para a avaliação inicial de pacientes com suspeita de ICS, recomenda-se o exame de duas ou três hemoculturas de amostras coletadas independentemente (diferentes locais de punção venosa). As hemoculturas devem ser transportadas ao laboratório em temperatura ambiente.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento
- **Resultados positivos:** Presença de bacteriemia ou fungemia. As hemoculturas positivas precisam ser cuidadosamente examinadas para avaliar a possibilidade de resultado falso-positivo, habitualmente devido à contaminação da amostra por ocasião da coleta. Determinados microrganismos, como estreptococos *viridans*, que são mais comumente isolados como contaminantes, também podem causar ICS verdadeira, habitualmente em pacientes que apresentam comprometimento da função imune. Todas as hemoculturas positivas devem ser interpretadas no contexto de várias hemoculturas positivas, bem como no contexto dos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais. Em pacientes com ICS clinicamente relevante (verdadeiro-positiva), o patógeno tipicamente é isolado da maioria das culturas/frascos. Em pacientes com hemoculturas contaminadas (falso-positivas), um contaminante comum é tipicamente isolado de uma única cultura ou frasco, enquanto as outras culturas obtidas durante a avaliação permanecem negativas
- **Resultados negativos:** É pouco provável a presença de bacteriemia e fungemia por ocasião da coleta das amostras. Resultados falso-negativos podem ser obtidos em pacientes com terapia antimicrobiana prévia. Os resultados falso-negativos podem ser produzidos pela inoculação dos frascos de hemocultura com um menor volume de sangue daquele recomendado. Como a bacteriemia clinicamente significativa pode ser intermitente, recomenda-se a coleta de duas ou três hemoculturas para descartar a possibilidade de

bacteriemia.

❑ Limitações

- O significado de hemoculturas positivas precisa ser avaliado em termos de vários fatores, incluindo sinais e sintomas do paciente, patogenicidade intrínseca do microrganismo isolado em hemocultura, número de culturas positivas, número de microrganismos isolados na cultura (tipicamente, as culturas mistas representam contaminação) e culturas positivas em outros locais infectados para o microrganismo isolado de hemocultura
- As hemoculturas de rotina são ideais para a detecção dos patógenos mais frequentemente associados à ICS. As ICS clinicamente relevantes podem estar associadas a patógenos que exigem hemoculturas especiais (p. ex., micobactérias, fungos dimórficos, bactérias exigentes)
- **Armadilhas comuns:**
  - Sensibilidade diminuída devido a certos fatores, como pequeno volume de sangue inoculado em meios de hemocultura. Especificidade diminuída em consequência de contaminação devido ao preparo inadequado do local de coleta.

Leitura sugerida

CLSI. *Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline*. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.

Katidis AG, et al. *Pediatric Infect Dis J.* 1996; 15:615–620.

Yakoe DS, Anderson J, Chambers R, et al. Simplified surveillance for nosocomial bloodstream infections. *Inf Control Hosp Epidemiol.* 1998; 19:657–660.

HEMOCULTURA PARA FUNGOS

❑ Definição e uso

- As hemoculturas para fungos são usadas na detecção de infecção da corrente sanguínea causada por fungos, particularmente quando há suspeita de espécies dimórficas e patógenos incomuns. A identificação, o teste de sensibilidade e outros exames podem ser realizados nos microrganismos isolados em cultura. A cultura está indicada principalmente para pacientes com câncer, tratamento prolongado com antibióticos de amplo espectro, traumatismo, infecção pelo HIV e outras condições de imunocomprometimento e sintomas que sugerem sepse, como febre, calafrios, mal-estar, hipotensão, perfusão deficiente, toxicidade, taquicardia e hiperventilação. Os métodos bifásico e de lise-centrifugação demonstraram um melhor isolamento dos fungos dimórficos e filamentosos
- **Tempo total:** 4 semanas.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- O sistema de hemocultura deve ser inoculado de acordo com as recomendações do fabricante. É preciso avisar o laboratório se houver suspeita de infecção por *Malassezia furfur.* É necessário um processamento especial da cultura para o isolamento dessa levedura lipofílica. A amostra deve ser transportada ao laboratório em temperatura ambiente.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento
- Patógenos mais comumente isolados em culturas positivas:
  - Leveduras: *Candida albicans,* espécies de *Candida* não *albicans* e *Cryptococcus neoformans* (*Candida* e outras leveduras comumente isoladas podem ser detectadas de maneira eficiente com hemoculturas de rotina)
  - Fungo dimórfico: *Histoplasma capsulatum.*

▼ Bolor: Espécies de *Fusarium* e *Scedosporium.*

❑ **Limitações**

- Raramente são isoladas espécies de *Aspergillus* por hemocultura, mesmo na vigência de infecção sistêmica aguda.

Leitura sugerida

CLSI. *Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline*. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.

HEMOCULTURA PARA MICOBACTÉRIAS

❑ **Definição e uso**

- A hemocultura para micobactérias é usada para a detecção da infecção da corrente sanguínea por espécies de *Mycobacterium.* A micobacteriemia é mais comumente observada em pacientes com AIDS, embora possa ocorrer em outras condições congênitas e adquiridas de imunocomprometimento, incluindo pacientes em uso de tratamento crônico com corticosteroides e neoplasias malignas. O crescimento de micobactérias em cultura exige o uso de meios suplementados especializados com longo tempo de incubação. A lise das células sanguíneas melhora a detecção, visto que libera os microrganismos fagocitados, e é usada na maioria dos métodos (p. ex., métodos de lise-centrifugação)
- **Tempo total:** 4 a 8 semanas.

❑ **Instruções especiais para coleta e transporte**

- Coletar 5 a 10 ml de sangue em polianetol sulfonato de sódio (SPS) ou heparina ou inocular diretamente em meio de hemocultura específico para micobactérias. Inocular os meios de hemocultura ou o sistema de coleta de acordo com as instruções do fabricante. Transportar ao laboratório em temperatura ambiente.

❑ **Interpretação**

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento
- **Resultados positivos:** O complexo *Mycobacterium avium* (MAC) é o mis frequentemente isolado. *M. tuberculosis* pode ser isolado por ocasião da disseminação hematogênica associada a doença primária ou de reativação grave. As micobactérias de crescimento rápido, como *M. fortuitum*, têm sido associadas a cateteres vasculares de demora de uso crônico e outro material protético.

❑ **Limitações**

- Algumas infecções micobacterianas raramente estão associadas a micobacteriemia. Não se deve usar sangue anticoagulado com EDTA ou ácido cítrico e glicose (ACD) para inocular hemoculturas para micobactérias.

Leitura sugerida

CLSI. *Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline*. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.

HERPES-VÍRUS (HSV OU VZV) – DETECÇÃO DIRETA DE ANTICORPO POR FLUORESCÊNCIA DIRETA [IFD]

❑ **Definição e uso**

- Esse exame pode ser solicitado para pacientes que apresentam erupção cutânea vesicular, nos quais o diagnóstico específico e rápido de infecção por HSV ou VZV é importante para o tratamento ou o manejo.

A infecção é diagnosticada pela detecção de antígenos em amostras por meio de coloração com anticorpos marcados com fluorescência específicos contra o vírus

- Células são coletadas da base de úlceras úmidas ou vesículas (após retirada da parte superior) com o uso de *swab* ou bisturi. Para preparar as lâminas, rola-se delicadamente o *swab*, ou espalham-se as células coletadas com o bisturi sobre a superfície da lâmina
- Após a fixação, o esfregaço é corado com reagente de anticorpo específico contra HSV ou VZV marcado com substância fluorescente. Após lavagem para remover o excesso de reagente, a lâmina é examinada ao microscópio de fluorescência à procura de células com coloração específica
- **Tempo total:** < 24 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo, ausência de células com coloração fluorescente
- **Resultado positivo:** Presença de células com coloração fluorescente específica de +2 ou mais.

❑ Limitações

- A lâmina precisa ser examinada para assegurar a presença de células no esfregaço. Se não houver células, não é possível efetuar uma interpretação
- O número de células coradas cai com a evolução da lesão cutânea de vesícula para crosta/úlcera em processo de cicatrização
- Uma coloração fraca pode indicar algum problema na técnica de coloração ou nos reagentes.

HERPES-VÍRUS SIMPLES (HSV) – ANTICORPOS IGG E IGM ESPECÍFICOS CONTRA O HSV-1 E HSV-2

❑ Definição

- A infecção pelo HSV é uma DST comum no mundo inteiro. Embora o HSV do tipo 2 (HSV-2) ainda seja o principal agente etiológico pela preponderância de infecções virologicamente confirmadas, o HSV do tipo 1 (HSV-1) está associado a uma proporção crescente de casos de herpes genital
- Em geral, o HSV-1 infecta a mucosa dos olhos, da boca e as junções mucocutâneas da face, além de ser uma das causas mais comuns de encefalite esporádica grave em adultos
- O HSV-2 está habitualmente associado a lesões genitais mucocutâneas. Recentemente, foi constatado que um número crescente de casos de herpes genital deve-se ao HSV-1. O HSV-1 provoca episódios primários indistinguíveis do HSV-2, porém com recidiva menos frequente
- Existe um alto risco de transmissão ao recém-nascido em mulheres grávidas que desenvolvem herpes genital próximo ao momento do parto. A transmissão da infecção por HSV a recém-nascidos está associada a uma alta taxa de morbidade e mortalidade se não for tratada
- Como o HSV-1 e o HSV-2 compartilham determinantes antigênicos, os anticorpos detectados contra um tipo de vírus podem exibir reação cruzada com o outro tipo. As pesquisas de anticorpos realmente específicos do tipo baseiam-se na glicoproteína G1 (do HSV-1) e na glicoproteína G2 (do HSV-2), visto que essas proteínas exibem homologia muito limitada. O CDC recomenda o uso de ensaios com glicoproteína G tipo-específica quando se realiza a sorologia
- Outros nomes: Sorologia para herpes simples, títulos de anticorpos anti-HSV
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Diagnóstico de paciente com história de lesões genitais não submetido a investigação diagnóstica, diagnóstico de infecção por HSV atual ou passada em um paciente com apresentação atípica, determinação da suscetibilidade de um parceiro sexual de um paciente com infecção genital por HSV documentada e

identificação de infecção por HSV assintomática em gestante com risco de eliminação do vírus por ocasião do parto, com possível transmissão ao lactente, ou auxílio na previsão do risco de recorrência.

❑ **Interpretação**

- Um resultado positivo combinado de IgM anti-HSV (*i. e.*, existência de anticorpos anti-HSV-1 e/ou 2 da classe IgM) indica infecção recente. A existência de anticorpos anti-HSV-1 e/ou 2 pode indicar infecção primária ou reativada, porém não distingue entre as duas
- A pesquisa de anticorpo IgG diferencia os anticorpos contra o HSV dos tipos 1 e 2. O achado de anticorpos IgG específicos contra o HSV tipo 1 ou 2 indica exposição prévia ao sorotipo do vírus correspondente.

❑ **Limitações**

- O diagnóstico clínico de herpes genital deve ser confirmado por exames laboratoriais. O diagnóstico pode ser estabelecido por cultura viral, reação em cadeia da polimerase, IFD, preparação de Tzanck e testes sorológicos específicos para cada tipo. A escolha do exame varia de acordo com a apresentação clínica
- Tanto o CDC quanto a International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) recomendam o uso de métodos moleculares para tipagem de todos os pacientes com primeiro episódio de herpes genital
- A prevalência de anticorpos contra HSV pode variar, dependendo de diversos fatores, como idade, sexo, localização geográfica, nível socioeconômico, raça, comportamento sexual, métodos de exame usados, procedimentos de coleta e manuseio da amostra e história clínica e epidemiológica de cada paciente
- A obtenção de um resultado negativo não descarta necessariamente a possibilidade de infecção primária ou reativada, visto que as amostras podem ter sido coletadas muito cedo na evolução da doença, quando os anticorpos ainda não alcançaram níveis de detectáveis, ou tarde demais, depois do declínio dos níveis de IgM para valores indetectáveis
- Podem ocorrer resultados falso-positivos em pacientes infectados por EBV, na infecção primária ou reativada pelo vírus varicela e na presença de anticorpos contra o fator reumatoide.

HERPES-VÍRUS SIMPLES (HSV) (PARA DESCARTAR A POSSIBILIDADE) – CULTURA

❑ **Definição e uso**

- A infecção pelo HSV consiste habitualmente em erupções vesiculares da orofaringe ou da região genital, embora o HSV seja capaz de causar doença disseminada grave, incluindo infecção de vários sistemas orgânicos. A transmissão vertical pode resultar em infecçõesneonatais, envolvendo doença localizada (pele, olhos e boca), infecção sistêmica ou encefalite. Outros locais de infecção em pacientes normais ou imunocomprometidos incluem pele, conjuntiva e SNC. O HSV pode causar doença disseminada grave em pacientes imunocomprometidos, resultando em disfunção e falência de múltiplos órgãos
- Esse exame pode ser usado para isolar o HSV quando houver necessidade de diagnóstico específico para o manejo do paciente
- As amostras coletadas do paciente são inoculadas em cultura de células eucarióticas, como culturas de fibroblastos do prepúcio humano ou células Vero. Podem ser usadas cultura em tubo ou s*hell vial* para o isolamento do HSV. Em geral, o efeito citopático manifesta-se em 24 a 48 h nas amostras com carga viral maciça, como as lesões vesiculares
- Podem-se utilizar reagentes anticorpos específicos contra HSV-1 e HSV-2 para uma melhor caracterização dos microrganismos isolados da cultura de HSV, quando necessário
- **Tempo total:** A maioria das culturas positivas é detectada em 2 dias. Tipicamente, as culturas em tubo negativas são incubadas por um período de até 7 dias. As culturas em *shell vial* são habitualmente finalizadas em 48 a 72 h.

❑ **Instruções especiais para coleta e transporte**

- Seguem-se as recomendações gerais para cultura viral
- As amostras devem ser coletadas no início da infecção aguda
- As amostras devem ser coletadas de acordo com as recomendações para cultura viral do tipo de amostra. As amostras de pele ou das mucosas são mais comumente enviadas para cultura viral para descartar a possibilidade de HSV. As amostras devem ser obtidas de lesões frescas e úmidas, de preferência de vesículas intactas após retirada da parte superior
- A maioria das amostras deve ser colocada em meio de transporte viral e transportada a 4°C.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:**
  - ▼ **Positivo:** As culturas celulares positivas para HSV indicam provável infecção ativa. Em certas ocasiões, culturas positivas representam uma eliminação assintomática do vírus, que pode ser clinicamente insignificante
  - ▼ **Negativo:** As culturas celulares negativas não descartam a possibilidade infecção por HSV, particularmente do LCS e de outras lesões não vesiculares.

❑ Limitações

- A sensibilidade pode ser baixa com determinados tipos de amostras, como o LCS. O exame de diagnóstico molecular pode melhorar a detecção com essas amostras
- **Armadilhas comuns:** Coleta de amostras de lesões secas e com crosta
- A IFD específica para a HSV, realizada em células da base de vesículas ou úlceras úmidas, possibilita uma identificação rápida e específica da infecção por HSV
- A reação em cadeia da polimerase é o método mais sensível para a detecção de HSV e tem mais utilidade no diagnóstico de infecções do SNC
- Pode-se efetuar a tipagem dos microrganismos isolados em cultura; todavia, as decisões quanto ao manejo clínico geralmente podem ser tomadas sem os resultados de tipagem. A tipagem é utilizada principalmente para fins epidemiológicos.

LEGIONELLA – PESQUISA DE ANTÍGENO

❑ Definição

- A legionelose refere-se a duas síndromes clínicas causadas por bactérias do gênero *Legionella* – doença dos legionários e febre de Pontiac. A doença dos legionários é considerada uma pneumonia atípica. *Legionella pneumophila* é responsável por aproximadamente 90% das infecções. A maioria dessas infecções é causada por *L. pneumophila*, do sorogrupo 1. Embora várias manifestações clínicas proeminentes sejam características da infecção por *Legionella*, nenhuma delas é patognomônica ou muito específica. Por conseguinte, os exames laboratoriais que usam métodos especializados para *Legionella* devem ser considerados em todos os pacientes hospitalizados com pneumonia contraída na comunidade
- A cultura para espécies de *Legionella* é o exame laboratorial isolado mais importante. A pesquisa de antígeno na urina é um exame rápido, sensível e específico, porém só tem utilidade para o diagnóstico de infecção por *L. pneumophila* do tipo 1. A combinação de cultura de uma amostra apropriada das vias respiratórias e a pesquisa de antígeno na urina constitui a abordagem ideal ao diagnóstico. Em geral, as provas sorológicas têm muito menos utilidade para o diagnóstico de cada paciente. Embora existam testes à base de reação em cadeia da polimerase, até o momento, eles não ultrapassaram a sensibilidade da cultura do microrganismo
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- A pesquisa de antígeno é realizada em associação com a cultura para o diagnóstico presuntivo de doença dos legionários atual ou passado (*L. pneumophila* do sorogrupo 1), para pacientes com suspeita de pneumonia associada a cuidados médicos, pacientes que não responderam à antibioticoterapia ambulatorial e pacientes com história de viagem nas 2 semanas que antecederam o aparecimento da doença.

❑ Interpretação

- **Positivo:** Positivo presuntivo para antígeno de *L. pneumophila* do sorogrupo 1 na urina, sugerindo infecção atual ou passada
- **Negativo:** Negativo presuntivo para antígeno de *L. pneumophila* do sorogrupo 1 na urina, sugerindo ausência de infecção recente ou atual. Não se pode descartar a possibilidade de infecção por *Legionella*, visto que outros sorogrupos e espécies podem causar doença, o antígeno pode não estar presente na urina no início da infecção, e o nível de antígeno presente na urina pode estar abaixo do limite de detecção do teste.

❑ Limitações

- Não existe nenhum exame complementar para confirmação da doença dos legionários. Os resultados da cultura, a sorologia e os métodos de detecção de antígeno podem ser úteis, juntamente com os achados clínicos, para o estabelecimento do diagnóstico
- O teste de detecção do antígeno da *Legionella* não irá detectar infecções causadas por outros sorogrupos de *L. pneumophila* e por outras espécies de *Legionella.* A cultura é recomendada quando há suspeita de pneumonia para identificar outros agentes etiológicos, além de *L. pneumophila* do sorogrupo 1, e para recuperar *L. pneumophila* do sorogrupo 1 quando o antígeno não é detectado
- A excreção do antígeno de *Legionella* na urina pode variar dependendo de cada paciente. A excreção de antígeno pode começar dentro de apenas 3 dias após o início dos sintomas e pode persistir por até 1 ano
- Pode-se obter um resultado positivo na pesquisa de antígeno de *Legionella* na urina devido a infecção atual ou passada; por conseguinte, não se trata de um exame definitivo para infecção se não houver evidências confirmatórias.

LEGIONELLA (PARA DESCARTAR A POSSIBILIDADE) – CULTURA PARA

❑ Definição

- Esse exame é solicitado para o diagnóstico de legionelose por cultura de amostras do paciente, habitualmente das vias respiratórias inferiores. O exame é recomendado para pacientes com pneumonia que não respondem ao tratamento, apresentam pneumonia grave, imunocomprometimento ou risco epidemiológico de legionelose. É necessário um teste especial, habitualmente realizado fora dos laboratórios de microbiologia clínica, para avaliação de culturas de amostras do ambiente para o isolamento de espécies de *Legionella.*

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras devem ser enviadas no início da fase aguda da infecção
- Amostras de escarro (expectorado ou induzido), LBA, escovado brônquico, biopsia pulmonar ou aspirado traqueal são habitualmente obtidas para cultura, a fim de descartar a possibilidade de *Legionella*
- Recomenda-se o envio de várias amostras para melhorar a sensibilidade da detecção, visto que a eliminação desse patógeno intracelular pode ser intermitente
- Em certas ocasiões, são obtidas amostras de sangue, de valva cardíaca ou de outros tipos quando houver suspeita de legionelose extrapulmonar. (Se houver suspeita de endocardite por *Legionella*, deve-se avisar o laboratório, devido à necessidade de técnicas especiais de processamento e cultura.)

❑ Uso

- Método de cultura:
  - Todas as amostras devem ser inoculadas em ágar BCYE suplementado, tanto não seletivo quanto seletivo
  - As amostras podem ser diluídas 1:10 em caldo de soja tríptica na preparação do inóculo para cultura. Nas amostras com probabilidade de contaminação intensa pela flora endógena, recomenda-se uma diluição 1:10 da amostra em solução de ácido KCl 0,2 M (pH = 2,2) para melhorar o isolamento de *Legionella.* A amostra é incubada em temperatura ambiente por 4 min, e, em seguida, são inoculadas alíquotas em meios BCYE seletivo e não seletivo, da mesma maneira que as amostras não lavadas
  - As culturas são incubadas a 35 a 37°C em incubadora umidificada. Pode-se utilizar uma suplementação de CO_2 (2 a 5%)
- **Tempo total:** As culturas são inspecionadas por até 7 dias após a inoculação. É necessário um tempo adicional após o isolamento para confirmação e caracterização adicional.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultados positivos:** As culturas positivas confirmam o diagnóstico de legionelose. Os microrganismos isolados de culturas precisam ser confirmados como espécies de *Legionella* por outros exames e maior caracterização
- **Resultados negativos:** Como *Legionella* pode ser eliminada de modo intermitente, uma cultura negativa não descarta a possibilidade de legionelose.

❑ Limitações

- Tipicamente, *Legionella* é encontrada em baixas concentrações em amostras do paciente. O isolamento de *Legionella* de amostras extrapulmonares infectadas não é consistente
- O diagnóstico de legionelose pode exigir várias modalidades de exames, incluindo cultura, sorologia, reação em cadeia da polimerase e métodos de detecção de antígeno, juntamente com os achados clínicos
- **Armadilha comuns:**
  - Os critérios de rejeição aplicados às amostras de escarro para culturas bacterianas de rotina não devem ser aplicados às amostras obtidas para cultura de *Legionella*
  - *Legionella* pode ser encontrada em concentrações muito baixas nas secreções respiratórias. Por conseguinte, amostras de LBA e de escovado brônquico devem ser inoculadas diretamente em meios BCYE antes do preparo de diluições para culturas bacterianas quantitativas.

LÍQUIDO CEREBROSPINAL (LCS) – CULTURA DE

❑ Definição e uso

- A cultura do LCS é usada para diagnóstico específico de meningite bacteriana. Os pacientes apresentam comumente cefaleia intensa, febre, rigidez de nuca e sinais meníngeos, alterações do estado mental e sinais de toxicidade sistêmica
- **Método:**
  - O LCS é inoculado em ágar-sangue de carneiro e chocolate e incubado em condições aeróbicas. Meios de caldo podem ser inoculados. Podem ser utilizados meios ou condições de cultura especiais para a meningite não adquirida na comunidade, como infecções associadas a traumatismo e implantes protéticos
- **Tempo total:** As culturas são incubadas por 96 h. É necessário um tempo adicional para identificação do microrganismo isolado, antibiograma e caracterização adicional, quando necessário.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- Uma amostra de LCS é obtida por aspiração com agulha após preparo do local de punção de acordo com uma técnica compatível com preparo cirúrgico
- O líquido é transportado em frasco ou tubo estéril hermeticamente fechado
- O LCS deve ser transportado em temperatura ambiente; não deve ser refrigerado nem congelado para transporte
- As amostras obtidas para cultura bacteriana também são aceitáveis para coloração e cultura para fungos ou micobactérias, pesquisa de antígeno e VDRL, se for obtido um volume de líquido suficiente.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento. As culturas falso-negativas podem ser causadas por baixa concentração de patógenos no LCS, particularmente quando são obtidas amostras de pequeno volume, ou em caso de antibioticoterapia prévia
- **Resultados positivos:** A cultura de LCS positiva confirma um diagnóstico específico de meningite. As culturas falso-positivas podem ser causadas por contaminação com flora endógena da pele. Para a maioria dos patógenos bacterianos, as amostras de LCS de pacientes com meningite bacteriana aguda habitualmente revelam contagem aumentada de leucócitos (com predomínio de PMN), aumento das proteínas e diminuição da glicose.

❑ Limitações

- Pode-se considerar uma ampla etiologia, que pode exigir vários exames diferentes para diagnóstico, em pacientes que apresentam sinais e sintomas de meningite. O volume de LCS enviado é frequentemente insuficiente para uma sensibilidade ideal dos exames solicitados.

MICOBACTÉRIAS (BAAR, TB) – CULTURA PARA

❑ Definição

- As micobactérias podem causar infecções agudas e crônicas. As infecções podem ser localizadas ou sistêmicas, e observa-se superposição significativa com os sinais e sintomas de infecções fúngicas e outras infecções bacterianas. O isolamento das micobactérias exige técnicas especiais de cultura
- As micobactérias são habitualmente contraídas por via respiratória, e as vias respiratórias inferiores constituem o local da maioria das infecções graves causadas por micobactérias. *M. tuberculosis* é o patógeno mais comum associado a essas infecções. Outras espécies de micobactérias, incluindo outras espécies do complexo *M. tuberculosis* e complexo *M. avium* (MAC), podem causar infecções pulmonares crônicas
- Os microrganismos podem se disseminar do local de infecção primária, causando infecção localizada ou sistêmica. Praticamente todos os sistemas orgânicos podem ser acometidos. O SNC, os ossos e as vias urinárias constituem locais comuns de infecção extrapulmonar. As micobactérias podem ser isoladas das fezes, mais comumente de pacientes infectados pelo HIV, porém o papel das micobactérias como causa de infecção GI tem sido questionado
- As infecções micobacterianas superficiais, como o “granuloma de piscina” causado por *M. marinum* e as infecções de feridas por micobactérias de crescimento rápido podem resultar da inoculação direta de espécies ambientais diferentes de *M. tuberculosis*.

❑ Uso

- A cultura para micobactérias é usada para a detecção de micobactérias patogênicas e obtenção de microrganismos para antibiograma e caracterização adicional.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras devem ser coletadas utilizando procedimentos que reduzam ao máximo a contaminação pela

flora endógena do paciente

- Como infecções bacterianas, fúngicas e outros tipos de infecções rotineiras podem fazer parte do diagnóstico diferencial quando houver suspeita de infecção por micobactérias, é preciso assegurar a coleta de um volume suficiente de material infectado para garantir a realização de todos os exames necessários
- Para o diagnóstico de TB, devem ser enviadas três amostras de escarro, no mínimo, para cultura. É necessário instruir cuidadosamente os pacientes sobre a técnica correta de coleta de escarro
- As primeiras amostras pela manhã são preferidas, em virtude do acúmulo das secreções durante a noite. Deve-se coletar um volume mínimo de 5 a 10 ml de escarro em cada amostra
- A coleta de escarro induzida por inalação ou nebulização de solução salina hipertônica ou amostras de LBA melhoram a detecção da TB pulmonar
- Não devem ser usadas coletas de escarro de 24 h
- Podem ser coletados aspirados gástricos pela manhã em pacientes incapazes de produzir escarro, como crianças pequenas e idosos debilitados
- Até cinco amostras da primeira urina pela manhã devem ser enviadas nos casos de suspeita de TB renal
- As técnicas de cultura de micobactérias por lise-centrifugação, bifásica e automática são ideais para as amostras de sangue e de medula óssea obtidas para a detecção de doença sistêmica causada por micobactérias
- As amostras devem ser transportadas ao laboratório o mais rápido possível em frascos estéreis hermeticamente fechados
- Se houver necessidade dos resultados de coloração para BAAR no mesmo dia, a amostra deve chegar ao laboratório cedo o suficiente para possibilitar o processamento da amostra (descontaminação e concentração) e a interpretação do esfregaço
- As amostras para cultura de micobactérias não devem ser coletadas com *swabs*.

❑ Uso

- Os pacientes com tuberculose e as amostras coletadas desses pacientes representam um risco significativo de infecção contraída em unidades de saúde. É preciso seguir as precauções apropriadas de segurança em todas as etapas do diagnóstico de TB
- A pesquisa de BAAR deve ser realizada com todas as amostras enviadas para cultura de micobactérias. Ver BAAR (Bacilos Álcool-acidorresistentes) – Pesquisa de
- As amostras de líquido de grande volume devem ser concentradas, habitualmente por centrifugação, e as amostras provavelmente contaminadas pela flora endógena devem ser descontaminadas e concentradas antes de sua inoculação no meio de cultura
- As amostras são inoculadas em meios líquidos (p. ex., Middlebrook, 7H9) e em pelo menos um tipo de meio sólido. Podem ser necessários meios especiais para micobactérias patogênicas exigentes, como *M. haemophilum*, ou uma temperatura de incubação especial para agentes que provocam infecção superficial, como *M. marinum*
- A maioria das culturas é incubada a 37°C; as culturas da pele ou de lesões superficiais também devem ser incubadas a 30 a 32°C para melhorar o isolamento de micobactérias que são patógenos comuns nesses locais, como *M. marinum* e *M. haemophilum.* As culturas são incubadas em CO_2 a 3 a 10%. Os meios em caldo podem ser monitorados em plataformas automáticas, o que possibilita a detecção mais precoce e garante microrganismos para a sua identificação com testes genéticos moleculares. Os meios sólidos transparentes à base de ágar, como os meios de Middlebrook, possibilitam o isolamento sensível de *M. tuberculosis*, a detecção precoce de “microcolônias” e a identificação presuntiva preliminar pela morfologia das microcolônias. Podem ser inoculados meios seletivos, que contêm uma variedade de antibióticos, para amostras em que existe a probabilidade de contaminação maciça. Como as micobactérias patogênicas podem ser inibidas por meios seletivos, os meios não seletivos precisam ser sempre incluídos. Se houver suspeita de infecção por *M. haemophilum*, devem ser inoculados meios suplementados com sangue,

hemina (tira de fator X) ou citrato férrico de amônio. A inoculação de culturas paralelas, com exposição de uma cultura à luz durante a fase inicial de crescimento, e incubação da outra apenas no escuro, pode ser utilizada para determinar as características da formação de pigmento

- A coloração pelo método de Gram e a coloração para BAAR são realizadas em culturas positivas para BAAR; são realizados outros exames para identificação e antibiograma, quando apropriado
  - A velocidade de crescimento e a formação de pigmentos, incluindo fotorreatividade, são usadas inicialmente para caracterizar espécies de micobactérias diferentes de *M. tuberculosis* (TBNM) e ajudar a determinar o painel de exames necessários para uma identificação completa. As espécies de micobactérias de crescimento rápido produzem colônias maduras dentro de 10 dias após subcultura
  - Em muitos laboratórios, novas tecnologias para a identificação definitiva de microrganismos isolados substituíram os exames bioquímicos e fenotípicos. O teste de NAP (*p*-nitro-acetilamino-hidroxipropiofenona) pode ser utilizado para a rápida identificação de *M. tuberculosis*. Dispõe-se de sondas de ácido nucleico para a identificação do complexo *M. tuberculosis*, complexo *M. avium* (MAC), *Mycobacterium kansasii* e *M. gordonae*. A tecnologia de sequenciamento de ácido nucleico está emergindo como importante ferramenta para a identificação de micobactérias em laboratórios de referência.

Tempo total:

- As culturas são incubadas durante 6 a 8 semanas. As amostras com esfregaço positivo para BAAR ou resultado positivo de teste molecular direto devem ser incubadas por mais 4 semanas antes de serem declaradas como negativas
- Nas culturas positivas, podem ser necessárias várias semanas a mais para isolamento, identificação, antibiograma e caracterização adicional, quando necessário
- Deve-se realizar um antibiograma com os microrganismos isolados iniciais quando as culturas de *M. tuberculosis* e dos microrganismos isolados permanecem positivas por mais de 3 meses após a instituição do tratamento. O antibiograma também deve ser realizado na maioria das micobactérias atípicas
- O painel principal para *M. tuberculosis* isolados inclui isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. Para os microrganismos resistentes à rifampicina ou a dois fármacos do painel primário, realiza-se um painel secundário, que inclui amicacina, capreomicina, ciclosserina, etionamida, canamicina, PAS e estreptomicina em nível baixo e elevado
- Vários painéis de fármacos específicos para cada espécie são usados para micobactérias atípicas significativas
- Com o uso de sistemas ideais de crescimento, identificação e antibiograma, a identificação completa e o antibiograma devem ser concluídos para a maioria dos *M. tuberculosis* isolados nas primeiras 4 semanas após o envio da amostra ao laboratório.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento
- **Positivo:** O crescimento de *M. tuberculosis* em cultura é habitualmente muito específico para a infecção por micobactérias. Em virtude de sua ampla distribuição no ambiente, as culturas positivas para micobactérias atípicas precisam ser interpretadas com cuidado, levando-se em consideração determinados fatores, como espécie, número de culturas positivas e quadro clínico do paciente. *M. gordonae* é frequentemente isolado de amostras de pacientes, porém raramente está associado ao desenvolvimento de doença; seu crescimento é mais provavelmente causado por contaminação da amostra, ou contaminação transitória do paciente por microrganismos de fontes externas de água
- **Negativo:** A probabilidade de infecção por micobactérias após a realização do teste é significativamente reduzida se as culturas forem negativas; todavia, podem ser necessárias culturas adicionais e amostras coletadas de diferentes locais em pacientes com suspeita contínua de doença por micobactérias, apesar das culturas iniciais negativas.

❑ Limitações

- A detecção sensível pode exigir três ou mais amostras, bem como amostras de diferentes locais; pode ser necessário o uso de técnicas de coleta invasivas. O resultado final do teste pode estar disponível apenas 2 meses depois da coleta; pode ser necessário tomar decisões acerca da terapia empírica e do manejo antes da disponibilidade dos resultados de cultura.

❑ Outras considerações

- As espécies de micobactérias a seguir estão mais comumente associadas a doença humana:
  - Complexo *M. tuberculosis: M. tuberculosis, M. africanum* (raro), *M. bovis,* incluindo BCG, e *M. microti* (raro) – infecções pulmonares e outras infecções localizadas e doenças sistêmicas
  - Complexo *M. avium* (MAC) – infecção sistêmica em pacientes imunocomprometidos, como pacientes com AIDS ou com doença pulmonar crônica
  - *M. kansasii* – doença pulmonar
  - Microrganismos de crescimento rápido: *M. fortuitum, M. chelonae, M. abscessus* – infecções de ferida, infecção localizada e sistêmica
  - *M. scrofulaceum* – linfadenite cervical
  - *M. marinum, M. ulcerans, M. haemophilum* – infecções cutâneas e superficiais
  - *M. xenopi* – pulmonar
  - *M. genavense* – doença GI e disseminada em pacientes imunocomprometidos
  - *M. malmoense* – pulmonar.

MICROSPORÍDIOS – PESQUISA DE

❑ Definição e uso

- Este exame é realizado para a avaliação de amostras de fezes em pacientes com diarreia e risco de infecção por parasitos entéricos. É usado para a detecção direta dos microsporídios parasitos intracelulares patogênicos
- Os esfregaços permanentes das fezes diarreicas são corados por corantes tricômicos modificados (cromotrópico 2R) ou corantes semelhantes
- Amostras frescas e conservadas são coletadas e transportadas ao laboratório de acordo com as recomendações para exame parasitológico de fezes de rotina
- **Tempo total:** 24 a 72 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultados positivos:** A obtenção de um resultado positivo confirma o diagnóstico de microsporidiose em pacientes com sinais e sintomas compatíveis
- **Resultados negativos:** A obtenção de um resultado negativo não descarta a possibilidade de microsporidiose. Podem ser necessárias várias amostras para estabelecer o diagnóstico em pacientes infectados.

Leitura sugerida

CLSI. *Procedures for the Recovery and Identification of Parasites From the Intestinal Tract; Approved Guideline*, 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.

Garcia LS. *Diagnostic Parasitology*, 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS – TESTE DE LIBERAÇÃO DE INTERFERONA-GAMA (RASTREAMENTO)

❑ Definição e uso

- A infecção por *M. tuberculosis* pode se manifestar de muitas formas, inclusive infecção aguda, infecção ativa, infecção latente e doença por reativação. Os pacientes são avaliados com base na apresentação clínica, avaliação do risco epidemiológico, exames radiográficos e evidências de resposta do hospedeiro por testes de rastreamento. O diagnóstico é estabelecido pela detecção do *M. tuberculosis* por cultura ou métodos de diagnóstico molecular
- No passado, o teste tuberculínico (intradermorreação de Mantoux, PPD) era usado para detecção da resposta do hospedeiro, porém a introdução recente de testes de liberação de interferona-gama (IGRA), aprovados pela FDA, forneceu um método alternativo para a detecção de resposta imunológica aos antígenos de *M. tuberculosis*. Os IGRA podem ser usados na avaliação de pacientes com TB latente ou ativa (aguda ou reativação).

Método:

- Atualmente, existem três IGRA aprovados pela FDA
- Os IGRA medem a imunorreatividade dos leucócitos de um paciente quando estimulados por antígenos sintéticos encontrados em todas as cepas de *M. tuberculosis*, porém ausentes nas cepas de BCG. A imunorreatividade é medida pela concentração de interferona-gama, ou pelo número de células produtoras de interferona-gama, após exposição de leucócitos viáveis a esses antígenos
- As vantagens dos IGRA incluem:
  - Os IGRA exigem o comparecimento do paciente apenas uma vez para a realização do exame
  - Os resultados estão disponíveis em 24 h, o que facilita a avaliação do paciente e a investigação de contatos
  - O IGRA não estimula a resposta imunológica em exames subsequentes
  - A vacinação contra BCG prévia não produz reação falso-positiva no IGRA
- A avaliação da acurácia do IGRA depende da população estudada, do método de comparação e de outros fatores. Em geral, a sensibilidade do exame é alta e comparável à do teste tuberculínico. Os estudos sugerem que a especificidade do IGRA é discretamente maior que a do teste tuberculínico. Os IGRA podem ser usados e considerados como prática de saúde pública e médica aceitável em todas as situações nas quais o CDC recomenda o teste tuberculínico para auxiliar no diagnóstico de TB
- Os IGRA (e o teste tuberculínico) são recomendados apenas para pacientes com probabilidade prévia significativa de tuberculose; o exame de rotina do paciente não é recomendado. Se houver indicação, tanto o teste tuberculínico quanto o IGRA podem ser usados
- O IGRA pode ser recomendado após o teste tuberculínico inicial em circunstâncias especiais
  - Se o teste primário inicial for negativo e
    - O risco de resultado desfavorável (doença grave ou progressiva) for alto, como em crianças pequenas ou em pacientes infectados pelo HIV
    - A suspeita clínica de TB, com base em outros critérios, for alta
    - O resultado positivo de um segundo teste seria interpretado como sensibilidade aumentada para a detecção de infecção
  - Se o teste primário inicial for positivo e
    - Houver outras evidências de infecção que possam incentivar a aceitação do diagnóstico pelo paciente e a adesão ao tratamento
    - A obtenção de um resultado negativo estabeleceria um resultado falso-positivo do teste tuberculínico em pacientes com baixa probabilidade de tuberculose, com base em outros fatores
    - São observados resultados iniciais indeterminados ou equívocos do teste tuberculínico em

pacientes nos quais não é possível descartar a TB por outros fatores.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras precisam ser coletadas em tubos especificados pelos fabricantes
- As amostras precisam ser coletadas seguindo estritamente as instruções do fabricante
- As amostras devem ser invertidas ou agitadas vigorosamente, de acordo com as instruções do fabricante
- O transporte deve ser feito em temperatura ambiente. As amostras não devem ser refrigeradas nem congeladas durante o transporte.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultados positivos:** A obtenção de resultados positivos sugere que a infecção por *M. tuberculosis* é provável, porém não determina o estágio da infecção. Amostras reativas sustentam um diagnóstico de infecção aguda, ativa ou latente ou reativação da TB
- **Resultados negativos:** A infecção por *M. tuberculosis* é improvável
- **Indeterminado ou limítrofe:** A infecção por *M. tuberculosis* não é estabelecida. Os exames alternativos ou sequenciais podem estabelecer o diagnóstico.

❑ Limitações

- O desempenho do IGRA não foi adequadamente avaliado em determinadas populações de pacientes, como gestantes, crianças, pacientes com neoplasias malignas e outras infecções crônicas, pacientes tratados com medicamentos que afetam a resposta imune e pacientes submetidos a terapia prolongada com agentes antituberculosos
- A obtenção de resultados negativos não descarta a possibilidade de diagnóstico de TB
- Os resultados, particularmente as respostas negativas, precisam ser interpretados no contexto do estado de imunocompetência do paciente
- O teste tuberculínico é preferido para a avaliação de crianças, sobretudo aquelas com menos de 5 anos de idade
- Para pacientes com TB latente, os IGRA não podem ser usados para prever os casos que irão evoluir para doença por reativação
- O uso de IGRA, em comparação com o teste tuberculínico, como exame de primeira linha para rastreamento, precisa ser determinado com base em vários fatores, incluindo custo, população de pacientes atendidos, probabilidade de adesão dos pacientes às consultas de acompanhamento, vacinação prévia com BCG e acesso ao processamento laboratorial no momento oportuno
- O efeito da vacinação recente com vírus vivos sobre o desempenho dos IGRA não foi bem estudado. Os IGRA podem ser realizados antes ou no mesmo dia da vacinação com vírus vivos. Nas demais situações, o IGRA deve ser adiado por 4 a 6 semanas após a vacinação
- O efeito da linfopenia sobre os IGRA não é conhecido
  - Os antígenos usados nos IGRA (ESAT-6 e CFP-10) são encontrados em *Mycobacterium kansasii, M. szulgai, M. marinum* e em várias outras espécies diferentes do *M. tuberculosis*. A infecção por outras espécies de micobactérias deve ser considerada e descartada, quando apropriado, em pacientes com resultados positivos do IGRA
- **Armadilhas comuns:**
  - Os IGRA (e teste tuberculínico) podem ser solicitados em pacientes com risco muito baixo de infecção por *M. tuberculosis*
  - O atraso no transporte ou o manuseio inadequado da amostra durante o transporte podem diminuir a viabilidade dos linfócitos e acarretar resultados falso-negativos.

Leitura sugerida

Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection—United States, 2010. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(RR-5).

NEISSERIA GONORRHOEAE – AMPLIFICAÇÃO E DETECÇÃO DE ÁCIDO NUCLEICO (NAAT)

Ver Doenças/Infecções Sexualmente Transmissíveis, Diagnóstico Molecular (*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis).*

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV), ENSAIO MOLECULAR

❑ **Definição**

- O ensaio para HPV fornece informações ao médico acerca do risco de desenvolvimento de câncer cervical em mulheres. Atualmente, existem cinco ensaios para HPV aprovados pela FDA para a detecção de tipos de HPV genitais de alto risco (AR), que estão comumente associados ao câncer cervical. O teste do DNA do HPV de alto risco pelo método de captura híbrida 2 (Digene, Qiagen) detecta 13 tipos de HPV de AR; Cervista^{TM}para HPV de alto risco (Third Wave Technologies, Hologic) detecta 14 tipos de HPV genitais de AR; Cervista HPV 16/18 identifica tipos de DNA 16 e 18; o Cobas HPV Test (Roche) identifica especificamente os tipos HPV 16 e HPV 18, enquanto detecta concomitantemente os demais tipos de alto risco. Esses quatro testes detectam o DNA viral do HPV em células cervicais coletadas durante o teste de Papanicolaou com base líquida ("esfregaço de Papanicolaou"). O ensaio para HPV APTIMA com o TIGRIS DTS System (Gen-Probe) é o primeiro teste aprovado pela FDA para a detecção do RNA mensageiro de oncogenes virais do HPV, E6 e E7. Embora a infecção pelo HPV seja muito comum e, em geral, de resolução espontânea, na presença de RNA do HPV, a paciente é classificada na categoria de maior risco de desenvolver câncer cervical do que quando o HPV não é detectado.

❑ **Uso**

- As diretrizes para rastreamento do câncer cervical que incluem o teste do DNA do HPV, divulgadas pela American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), pelos Centers for Disease Control and Prevention e pelo American College of Obstetricians and Gynecologists recomendam que
  - O teste molecular para HPV não seja usado na avaliação de mulheres com menos de 21 anos de idade – nesse grupo etário, as infecções pelo HPV são, em sua maioria, transitórias e são eliminadas pelo sistema imune
  - O teste molecular para HPV é realizado como teste reflexo para mulheres com mais de 21 anos de idade que apresentam células atípicas de significado indeterminado (ASC-US) no teste de Papanicolaou
  - O teste molecular para HPV é realizado concomitantemente com o esfregaço de Papanicolaou em mulheres a partir dos 30 anos de idade.

❑ **Limitações**

- Os resultados do teste podem ser afetados pela coleta de amostra, pelo armazenamento ou pelo processamento da amostra inadequados
- Cervista^{TM} HPV, os testes para HPV de alto risco, Cobas HPV® e o TIGRIS DTS® detectam os tipos de HPV de alto risco 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 (com exceção do HPV de AR por captura híbrida 2) e 68, mas não os tipos de HPV de baixo risco
- O exame de outros tipos de amostras (retal e orofaríngea) não está atualmente aprovado pela FDA; entretanto, alguns laboratórios realizaram estudos de validação para oferecer esses testes.

PARASITOS – EXAME MACROSCÓPICO

- **Definição e uso**
  - É possível isolar grandes parasitos patogênicos ou seus fragmentos de pacientes. Os exemplos incluem proglótides isoladas ou cadeias de segmentos de tênias, oxiúros ou *Ascaris*
  - Este exame é realizado para a identificação dos parasitos por inspeção visual
  - O parasito é examinado a olho nu ou ao microscópio de pequeno aumento. A identificação baseia-se nas características morfológicas específicas. Pode-se tentar identificar a espécie de *Taenia* a partir das proglótides por meio de técnicas para avaliação de ramos uterinos laterais, como injeção de tinta nanquim através do poro genital
  - Os ovos de *T. solium* podem infectar os seres humanos. Por esse motivo, é preciso ter muito cuidado no laboratório por ocasião do exame de proglótides de *Taenia*
  - **Tempo total:** 24 a 48 h.

- **Interpretação**
  - **Resultado positivo:** Identificação do parasito patogênico humano
  - **Resultado negativo:** Identificação de patógeno não humano ou artefato.

- **Limitações**
  - O material disponível para exame é limitado. A amostra pode ter sido fragmentada ou danificada durante a coleta ou o transporte, tornando impossível a sua identificação específica
  - **Armadilha comum:** Patógenos não humanos como minhocas, podem ser enviados para exame.

PESQUISA DE LEUCÓCITOS NAS FEZES

- **Definição**
  - A presença de leucócitos nas fezes constitui uma indicação de processo inflamatório do cólon, incluindo colite causada por patógenos entéricos invasivos. Várias infecções GI estão tipicamente associadas à existência de leucócitos fecais: infecções causadas por *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *E. coli* êntero-invasiva e *C. difficile*, bem como disenteria amebiana.

- **Uso**
  - Esse exame é realizado para detectar leucócitos nas fezes. A pesquisa de leucócitos nas fezes é indicada para pacientes com síndrome diarreica clínica e sinais de colite. Um esfregaço fixado ou uma preparação a fresco de fezes diarreica são corados com azul de metileno e examinados à procura de PMN com objetiva de grande aumento
  - **Tempo total:** < 24 h
  - As fezes são coletadas de acordo com as recomendações para coprocultura e transportadas até o laboratório em 2 h.

- **Interpretação**
  - **Resultado esperado:** Negativo
  - Um exame negativo para leucócitos fecais não descarta a possibilidade de infecção entérica bacteriana significativa
  - Um resultado positivo sustenta o diagnóstico de infecção gastrintestinal invasiva. As infecções GI êntero-invasiva estão habitualmente associadas a leucócitos fecais 3+ a 4+ (1 a 4 PMN/campo de grande aumento ou > 5 PMN/campo de grande aumento), com sensibilidade de > 50% para amostras com resultados de 3+ ou mais. O valor preditivo positivo aumenta com números crescentes de PMN/campo de grande aumento.

❑ **Limitações**

- Infecções significativas causadas por diversos patógenos entéricos, inclusive *Vibrio* spp., *E. coli*, êntero-hemorrágica e agentes virais, não apresentam aumento dos leucócitos fecais. Um aumento dos leucócitos nas fezes não é específico de infecção e pode ser causado por outros distúrbios, como doença intestinal inflamatória.

PNEUMOCYSTIS JIROVECII (ANTES, PNEUMOCYSTIS CARINII) – DETECÇÃO MICROSCÓPICA

❑ **Definição**

- *Pneumocystis jiroveci* (antes, *Pneumocystis carinii*), um fungo patogênico, é onipresente na natureza, com baixo potencial patogênico. Entretanto, em pacientes com imunocomprometimento grave, sobretudo aqueles com AIDS, é responsável por doença respiratória potencialmente fatal.

❑ **Uso**

- Este exame é realizado para detectar a infecção pelo fungo patogênico *P. jirovecii* em amostras das vias respiratórias inferiores. Este exame pode ser usado para avaliar pacientes imunocomprometidos que apresentam pneumonia atípica grave
- Método:
  - O exame direto de amostras respiratórias para pesquisa de *P. jirovecii* pode ser realizado com vários métodos de coloração. A detecção baseia-se na identificação de microrganismos com morfologia típica; diferentes reagentes podem corar a forma "cística", a forma "trofozoíta" ou ambas
  - As colorações pelo método de Giemsa são convenientes, porém a sua leitura é difícil, devido à coloração do material de fundo. A sensibilidade é de aproximadamente 50%. As colorações que usam anticorpos monoclonais marcados como reagentes são as que apresentam maior sensibilidade, alcançando cerca de 91%. A coloração pelo calcoflúor branco tem uma sensibilidade de cerca de 74%. A coloração GMS proporciona uma sensibilidade de aproximadamente 79%. As técnicas de coloração têm excelente especificidade quando interpretadas por microbiologistas experientes.

❑ **Instruções especiais para coleta e transporte**

- Amostras aceitáveis incluem material obtido por LBA ou escarro induzido com o uso de solução salina hipertônica nebulizada
  - As amostras transbrônquicas ou de biopsia cirúrgica são aceitáveis para a detecção do *Pneumocystis*
  - O escarro expectorado e as secreções respiratórias obtidas por aspiração com tubo endotraqueal ou após fisioterapia respiratória de percussão não são aceitáveis para a pesquisa de *Pneumocystis*.

❑ **Limitações**

- O desempenho dos testes para a detecção direta de *P. jirovecii* depende de numerosos fatores, incluindo probabilidade prévia de infecção, tipo de amostra obtida, processamento da amostra e método de coloração usado
- O uso de escarro expectorado, aspirados traqueais ou outras amostras que não sejam de escarro induzido, LBA ou biopsia resulta em baixa detecção de *P. jirovecii.*

Leitura sugerida

Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J.* 2002; 20:982–989.

Procop GW, Haddad S, Quinn J, et al. Detection of *Pneumocystis jiroveci* in respiratory specimens by four staining methods. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(7):3333–3335.

Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med.* 2004; 350:2487–2498.

ROTAVÍRUS – DETECÇÃO DE ANTÍGENO NAS FEZES

❑ Definição e uso

- Este exame é utilizado para o diagnóstico de infecções entéricas causada por rotavírus
- O exame pode ser solicitado para pacientes, habitualmente crianças pequenas, que apresentam início súbito de diarreia aquosa, frequentemente precedida de vômitos
- São examinadas amostras de fezes sem conservantes
- O antígeno de rotavírus nas fezes é detectado por técnicas imunológicas que utilizam anticorpos específicos contra rotavírus. Tipicamente, são usados métodos de AL e EIA. A sensibilidade e a especificidade dos EIA comerciais encontram-se na faixa alta de 90%
- **Tempo total:** < 24 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo.

❑ Limitações

- Os testes de AL apresentam sensibilidades menores que as dos ensaios EIA. Os ensaios podem ser menos fidedignos em recém-nascidos.

RUBÉOLA, SOROLOGIA (IGM E IGG)

❑ Definição

- O vírus da rubéola causa rubéola ou sarampo alemão, uma infecção subclínica leve com exantema característico, que acomete tanto crianças quanto adultos. A rubéola é transmitida por contato direto ou por gotículas provenientes da nasofaringe de indivíduos infectados e pode causar defeitos congênitos significativos se a doença ocorrer no início da vida fetal. O período de incubação é de 14 a 21 dias. Os indivíduos podem eliminar o vírus por até 2 semanas antes da erupção; por esse motivo, os pacientes tipicamente são infecciosos por algum tempo antes da manifestação clínica da infecção. A eliminação do vírus diminui de modo significativo após o aparecimento do exantema, um período que coincide com o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. A rubéola não é mais endêmica nos EUA em consequência da intensa campanha de vacinação. Pequenas epidemias ocorreram nos EUA a cada 5 a 7 anos, e grandes epidemias são observadas a cada 10 a 30 anos
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- A determinação da imunidade à rubéola ajuda no diagnóstico da rubéola ou determina a suscetibilidade à rubéola, particularmente em gestantes.

❑ Interpretação

- **Positivo**(≥ 10 UI/mℓ): Indica infecção passada ou vacinação
- **Equívoco**(≥ 5 a ≤ 10 UI/mℓ): Considerado “indeterminado”
- **Negativo**(< 5 UI/mℓ): Não descarta a possibilidade de infecção primária recente.

❑ Limitações

- Em geral, 90% da população norte-americana foi vacinada ou exposta à rubéola, com níveis de IgG contra rubéola de ≥ 10 UI/mℓ
- A presença de anticorpos IgG em uma única amostra não é suficiente para diferenciar uma infecção ativa de infecção passada. A interpretação dos resultados do teste precisa levar em consideração a história clínica do paciente, a sintomatologia e outros achados laboratoriais

- Nos pacientes com suspeita de infecção ativa primária, deve-se efetuar uma pesquisa de anticorpos IgM contra o vírus da rubéola.

SARAMPO, SOROLOGIA (IGM E IGG)

❑ Definição

- O sarampo é uma doença exantematosa aguda e altamente contagiosa, causada pelo vírus do sarampo. Em geral, é autolimitada e não tem consequências graves, embora ocorram complicações, como broncopneumonia e otite média. A consequência mais grave é a encefalomielite (cerca de 1 em 10.000 casos). A infecção natural pelo vírus do sarampo confere imunidade permanente. O sarampo representa uma ameaça grave para pacientes imunossuprimidos ou imunocomprometidos. Por esse motivo, o diagnóstico laboratorial de sarampo tornou-se cada vez mais importante, apesar da redução da incidência como resultado da introdução das vacinas
- A técnica habitual de diagnóstico laboratorial de sarampo agudo é sorológica, pela demonstração de uma elevação de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos IgG específicos contra o vírus em amostras pareadas de soro das fases aguda e convalescente, ou pela detecção de anticorpos IgM específicos contra o vírus em uma única amostra de soro obtida na fase inicial
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Para auxiliar no diagnóstico de infecção da fase aguda pelo vírus do sarampo, bem como na identificação de indivíduos não imunes.

❑ Interpretação

- Os resultados positivos para IgM, com ou sem resultados positivos para IgG, indicam infecção recente pelo vírus do sarampo
- Os resultados positivos para IgG associados a um resultado negativo de IgM indicam exposição prévia ao vírus do sarampo e imunidade contra essa infecção viral
- Os resultados negativos para IgG e IgM indicam a ausência de exposição prévia ao sarampo e ausência de imunidade
- Os resultados indeterminados devem ser acompanhados de nova amostra de soro dentro de 10 a 14 dias
- Podem ser obtidos resultados falso-positivos da IgM contra o vírus do sarampo, em virtude da reatividade cruzada com fator reumatoide, anticorpos contra parvovírus, rubéola e roséola.

❑ Limitações

- Se a amostra for de sangue do cordão umbilical, os resultados positivos devem ser interpretados com cautela. A presença de anticorpos IgG contra o sarampo no sangue do cordão umbilical pode resultar da transferência passiva de anticorpos maternos para o feto. Todavia, um resultado negativo pode ser útil para descartar a possibilidade de infecção.

SÍFILIS – PROVAS SOROLÓGICAS

❑ Definição

- A sífilis é uma DST causada pela bactéria *Treponema pallidum.* Os sinais/sintomas da infecção são frequentemente sutis e facilmente confundidos com outras DST, como herpes genital. A sífilis é transmitida de uma pessoa para outra por contato direto com exsudatos infecciosos de lesões cutâneas e mucosas iniciais, úmidas, evidentes ou ocultas de indivíduos infectados durante o contato sexual. A exposição quase sempre ocorre durante o ato sexual (oral, anal ou vaginal). Uma gestante com a doença

pode transmiti-la ao filho recém-nascido

- O diagnóstico de sífilis é mais comumente estabelecido por provas sorológicas e tipicamente obtido em duas situações: rastreamento de pacientes com alto risco e avaliação de pacientes com suspeita da doença
- Existem dois tipos de provas sorológicas para sífilis: provas não treponêmicas, como o teste da reagina plasmática rápida (RPR) e o teste laboratorial Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), e provas treponêmicas específicas, como ensaio de aglutinação de partículas de *Treponema pallidum* (TP-PA), teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA-ABS) e teste de micro-hemaglutinação para anticorpos contra *Treponema pallidum* (MHA-TP)
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Auxílio no diagnóstico de infecção ativa ou passada por *T. pallidum.* As provas não treponêmicas baseiam-se na reatividade do soro de pacientes com sífilis a um antígeno de cardiolipina-colesterol-lecitina. Esses testes medem os anticorpos IgG e IgM e são usados no rastreamento da sífilis na maioria das situações. Os testes positivos são habitualmente expressos como título de anticorpos e podem ser usados para acompanhar a resposta ao tratamento em muitos pacientes. As provas treponêmicas são mais complexas e, em geral, são usadas para confirmação quando as provas não treponêmicas são reativas. Todos esses testes utilizam antígenos do *T. pallidum* e baseiam-se na detecção de anticorpos dirigidos contra componentes celulares treponêmicos. Esses testes são qualitativos, e os resultados são expressos como reativo ou não reativo.

❑ Interpretação

❑ Limitações

- Um resultado não reativo não descarta por completo a possibilidade de infecção recente por *T. pallidum* (nas últimas 2 a 3 semanas). Por conseguinte, é preciso interpretar os resultados com cautela
- A detecção de anticorpos treponêmicos pode indicar sífilis recente, passada ou tratada com sucesso e, portanto, não pode ser usada para diferenciar os casos ativos dos casos curados
- Podem ser obtidos resultados falso-positivos para sífilis nas provas tanto treponêmicas quanto não treponêmicas. Um resultado falso-positivo pode ser identificado por uma prova não treponêmica reativa, seguida de prova treponêmica não reativa. Estima-se que 1 a 2% da população norte-americana tenham resultados falso-positivos nas provas não treponêmicas. Os resultados falso-positivos são particularmente comuns durante a gravidez
- As provas sorológicas para sífilis podem ser reativas com soro de pacientes com bouba (*T. pallidum* subespécie *pertenue*) ou pinta (*Treponema carateum*)
- Nas provas não treponêmicas, foram relatadas reações biológicas falso-positivas em doenças como mononucleose infecciosa, hanseníase, malária, LES, vacínia, dependência de narcóticos, doenças autoimunes e pneumonia viral
- Apesar da presença de sífilis ativa, as provas sorológicas podem ser negativas em pacientes com grave imunocomprometimento
- O CDC recomenda um algoritmo padrão (tradicional) para rastreamento inicial com prova não treponêmica, como RPR; em seguida, uma amostra reativa é confirmada como verdadeiro-positiva com uma prova treponêmica, como TP-PA. Quando os resultados são reativos nas provas treponêmicas e RPR, deve-se considerar que o indivíduo apresenta sífilis não tratada, a não ser que essa possibilidade seja descartada pela história de tratamento. Os indivíduos tratados no passado são considerados infectados novamente por sífilis quando uma prova quantitativa ou RPR (ou outra prova não treponêmica) revela elevação de quatro vezes ou mais nos títulos
- Algoritmo não tradicional para testes: Quando se utiliza o rastreamento sequencial (Figura 17.1), todos os critérios de reflexo apropriados devem ser usados. FTA-ABS não deve ser usado para confirmar resultados discordantes das provas treponêmicas.

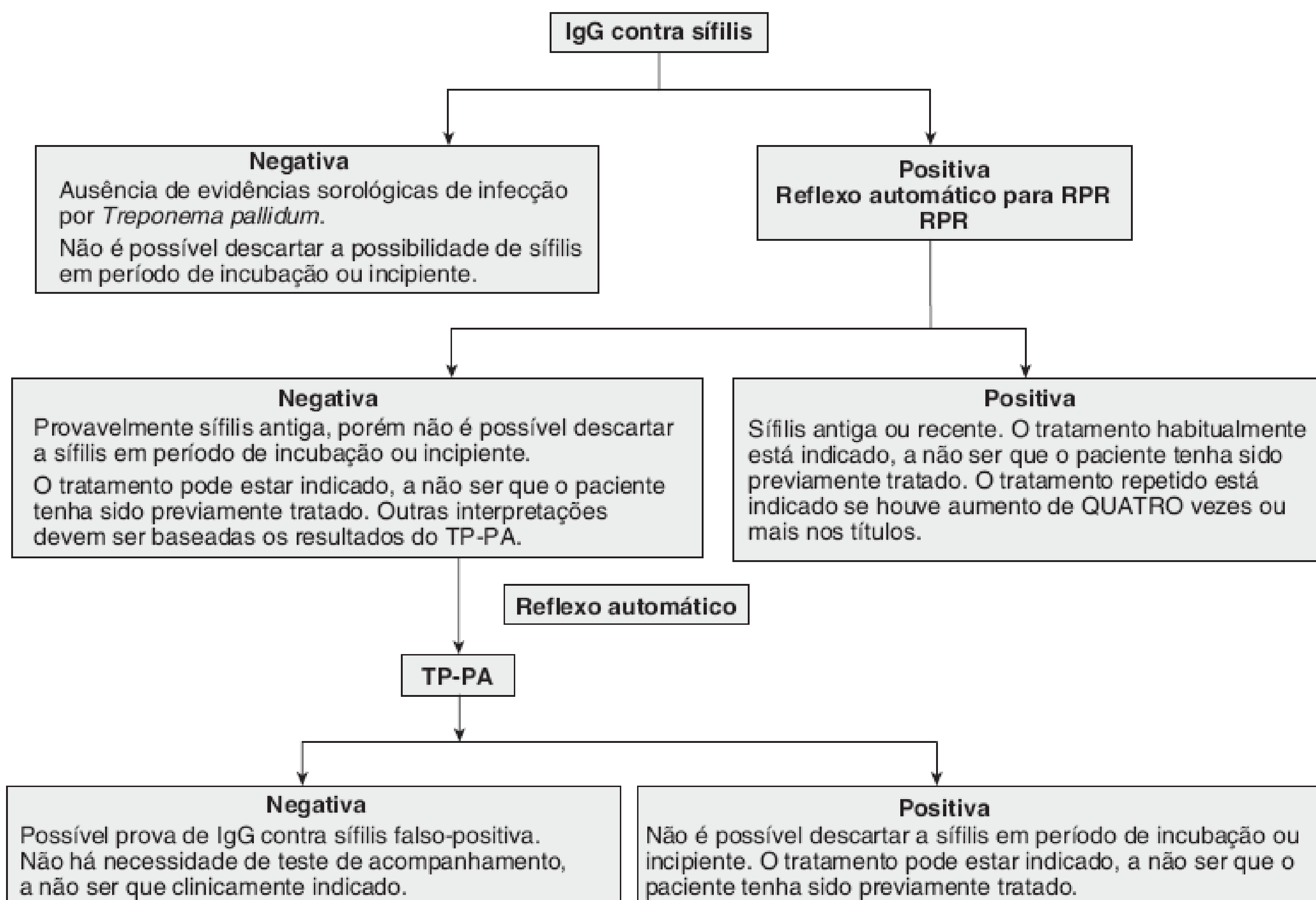


Figura 17.1 Algoritmo não tradicional para sífilis. RPR, reagina plasmática rápida (teste); TP-PA, aglutinação de partículas de *Treponema pallidum* (teste).

Leitura sugerida

Discordant results of reverse sequence syphilis screening-Five laboratories; United States 2006–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60:133.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS (SA) E *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE À METICILINA (MRSA)

❑ Definição

- O ensaio molecular para MRSA/SA é um exame qualitativo para a rápida detecção de *Staphylococcus aureus* (SA) e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Ocorre resistência estafilocócica à oxacilina/meticilina quando um microrganismo isolado apresenta uma proteína de ligação da penicilina alterada, PBP2a, que é codificada pelo gene mecA. A maioria das infecções por MRSA ocorre em indivíduos que foram hospitalizados ou que estiveram em unidades de saúde. Essas infecções são conhecidas como infecções por MRSA associadas a cuidados de saúde (HA-MRSA). Os microrganismos isolados em HA-MRSA frequentemente demonstram resistência a muitos dos agentes antimicrobianos comumente usados, incluindo todos os betalactâmicos, eritromicina, clindamicina e tetraciclina. A infecção por MRSA associada à comunidade (CA-MRSA) aumenta. Com frequência, o CA-MRSA isolado mostra-se resistente apenas a betalactâmicos e à eritromicina. Quando clinicamente indicado, deve-se solicitar um antibiograma.

❑ Uso

- Exame complementar – infecções da pele e dos tecidos moles, infecções de feridas cirúrgicas; muitas pessoas com infecção estafilocócica cutânea frequentemente a confundem com uma picada de aranha; menos comumente, o MRSA pode causar infecção urinária, pneumonia ou infecção da corrente sanguínea

- Teste pré-operatório – o rastreamento de pacientes com MRSA está associado a redução significativa das infecções subsequentes do local cirúrgico por MRSA
- Rastreamento específico – internações eletivas, internações em UTI, unidades neonatais, unidades de traumatismo e queimados, pacientes com culturas positivas prévias para MRSA, transferência de instituições de cuidados residenciais e pacientes de enfermarias de alto risco específicas (p. ex., cardiotorácica, neurocirúrgica, ortopédica, renal)
- Rastreamento universal – internação hospitalar; os indivíduos com colonização por MRSA identificados são tratados para prevenir a transmissão e reduzir a prevalência do MRSA na população de pacientes
- Testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT), como a reação em cadeia da polimerase, podem ser usados para detectar o gene mecA, que medeia a resistência à oxacilina nos estafilococos.

❑ Limitações

- A obtenção de um resultado negativo para MRSA ou *Staphylococcus aureus* não deve ser usada como única base para o diagnóstico, o tratamento ou as decisões de manejo. Podem ocorrer resultados negativos devido a coleta, manuseio ou armazenamento inadequados das amostras, existência de inibidores ou número de bactérias na amostra abaixo da sensibilidade analítica do teste.

❑ Considerações

- As amostras devem ser mantidas entre 2 e 25°C durante o transporte e protegidas do congelamento ou da exposição a calor excessivo
- As amostras podem ser conservadas por um período de até 48 h a 15 a 25°C ou por 5 dias a 2 a 8°C antes da realização do teste
- A reação em cadeia da polimerase pode ser influenciada por rearranjos genéticos ou por variantes de DNA bacteriano raras
- Mutações ou polimorfismos em regiões de ligação de *primer* ou sonda podem afetar a detecção de variantes de MRSA/SA novas ou desconhecidas, produzindo resultados falso-negativos na reação em cadeia da polimerase.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA (MRSA, PARA DESCARTAR POSSIBILIDADE) – CULTURA

❑ Definição e uso

- Esse exame é habitualmente solicitado para detectar o estado de portador de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) em pacientes assintomáticos, com o propósito de controle da infecção. Está indicado para rastreamento de pacientes com risco de autoinfecção ou transmissão do MRSA a contatos íntimos, como outros pacientes hospitalizados. O exame também pode ser solicitado para documentar a eliminação do estado de portador do MRSA
- As amostras do paciente são semeadas em ágar seletivo, contendo tipicamente 4 a 6 μg/mℓde oxacilina. Com frequência, utiliza-se uma base de ágar seletivo para microrganismos gram-positivos (como PEA) ou estafilococos (ágar sal manitol) para melhorar a sensibilidade de detecção do MRSA. Dispõe-se no comércio de ágar cromogênico seletivo para rastreamento do estado de portador de MRSA. Esses meios de ágar aumentam a sensibilidade e diminuem o tempo total para a detecção do estado de portador de MRSA
- **Instruções especiais para coleta e transporte:** Amostras de *swab* da parte anterior das narinas, orofaringe, axila, períneo e/ou umbigo (recém-nascidos) são habitualmente obtidas para culturas de rastreamento de MRSA
- **Tempo total:** 48 a 72 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo

- Qualquer crescimento de *S. aureus* provavelmente representa MRSA; recomenda-se a confirmação da identificação do microrganismo isolado e da resistência à oxacilina por meio de antibiograma padronizado.

❑ **Limitações**

- **Armadilha comum:** A cultura de rastreamento para MRSA não é recomendada para a avaliação de material potencialmente infectado. Como são utilizados apenas meios seletivos, outros patógenos possíveis seriam omitidos se fosse realizada apenas uma cultura de rastreamento para MRSA. Os MRSA isolados crescem bem em culturas bacterianas de rotina realizadas para avaliação de amostras de pacientes
- Foram desenvolvidos métodos de diagnóstico molecular comercialmente disponíveis para a detecção do estado de portador de MRSA. Esses ensaios demonstraram ser mais sensíveis para a detecção do estado de portador de MRSA, porém a implicação clínica da detecção de um estado de portador de MRSA de nível muito baixo não foi claramente definida.

STREPTOCOCCUS DO GRUPO A – DETECÇÃO DIRETA (ANTÍGENO, ÁCIDO NUCLEICO)

❑ **Definição**

- Os resultados dos testes diretos para estreptococos do grupo A podem orientar o tratamento inicial. Na pesquisa de antígenos, o polissacarídio da parede celular do grupo A é extraído de um *swab* da orofaringe.

❑ **Uso**

- Os testes de detecção direta para estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) são usados no diagnóstico direto da faringite estreptocócica. Os pacientes podem apresentar sinais/sintomas, como faringite, febre, cefaleia e dor abdominal
- **Método:**
  - ▼ O antígeno extraído é detectado por anticorpos específicos utilizando técnicas imunológicas padronizadas, como AL ou EIA. A sensibilidade dos testes para antígenos varia de acordo com a técnica e o *kit* específico utilizado, de 60 a 95%. A especificidade da maioria dos testes é superior a 95%. Por conseguinte, a cultura da orofaringe tem sido recomendada para confirmar os testes negativos para antígeno, porém não é necessária para confirmar os resultados positivos
  - ▼ O teste direto para *Streptococcus* do grupo A (Gen-Probe, San Diego, CA) é um ensaio de diagnóstico molecular aprovado pela FDA para a detecção de *S. pyogenes* em amostras da faringe. Os estreptococos do grupo A são detectados utilizando uma sonda de DNA específica contra sequências específicas de rRNA do *S. pyogenes*. A sensibilidade do ensaio é de 88 a 95%, com especificidade de 98 a 99,7%. A sensibilidade e especificidade elevadas desse teste dispensam a necessidade de confirmação dos resultados positivos ou negativos
- **Instruções especiais para coleta e transporte:** São coletadas amostras de orofaringe com *swab*, de acordo com as recomendações para cultura da orofaringe
- **Tempo total:** < 4 h para os testes de antígeno; < 24 h para os testes moleculares.

❑ **Interpretação**

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultados positivos:** Os resultados positivos estabelecem o diagnóstico de faringite por estreptococos do grupo A em pacientes com achados clínicos compatíveis
- **Resultados negativos:** Os testes negativos para antígeno diminuem a probabilidade de faringite por estreptococos do grupo A, porém precisam ser confirmados por uma técnica mais sensível, como cultura de orofaringe ou detecção molecular.

❑ **Limitações**

- Apenas *swabs* especificados pelo fabricante podem ser usados para o ensaio Gen-Probe®.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE – PESQUISA DE ANTÍGENO NA URINA

❑ Definição

- *Streptococcus pneumoniae* é uma importante causa de pneumonia bacteriana no mundo inteiro e o agente que mais comumente leva à hospitalização em todos os grupos etários. *S. pneumoniae* é um diplococo gram-positivo, caracterizado pelo seu formato em lanceta. Trata-se do agente bacteriano de pneumonia contraída na comunidade encontrado com mais frequência. Tendo em vista as significativas taxas de morbidade e mortalidade associadas a pneumonia pneumocócica, septicemia e meningite, é importante dispor de métodos de exames complementares que possam estabelecer um diagnóstico rápido.

❑ Uso

- Diagnóstico rápido de pneumonia pneumocócica. Trata-se de um ensaio rápido de membrana imunocromatográfico, que detecta o antígeno pneumocócico (polissacarídio C da parede celular) comum a todas as cepas de *S. pneumoniae.* Juntamente com os resultados de cultura e os achados clínicos, tem por objetivo auxiliar o estabelecimento de um diagnóstico presuntivo de pneumonia pneumocócica.

❑ Interpretação

- **Resultado negativo:** Não descarta a possibilidade de infecção por *S. pneumoniae.*
- **Resultado positivo:** Indica pneumonia pneumocócica. Para o estabelecimento de um diagnóstico de infecção por *S. pneumoniae*, é preciso considerar todos os resultados dos exames, resultados da cultura e apresentação clínica do paciente.

❑ Limitações

- A vacina contra *S. pneumoniae* pode produzir resultados falso-positivos, particularmente em pacientes que receberam a vacina dentro de 5 dias após a realização do exame. Esse teste tem sensibilidade de 74% e especificidade de 94%. Infelizmente, apresenta pouca especificidade em crianças, devido à detecção da colonização pneumocócica da nasofaringe. A pneumonia pneumocócica é mais bem diagnosticada por cultura de escarro.

TOXOPLASMA GONDII, SOROLOGIA PARA (IGM E IGG)

❑ Definição

- *Toxoplasma gondii* é um parasito intracelular obrigatório capaz de infectar a maioria dos mamíferos, inclusive os seres humanos. Em geral, a toxoplasmose é assintomática, porém a infecção primária durante a gravidez pode causar doença congênita. O gato doméstico é o único hospedeiro definitivo do *T. gondii* e atua como reservatório de oocistos infecciosos que são eliminados nas fezes. A infecção humana pode ser contraída pelo consumo de cistos na carne crua ou inadequadamente cozida de animais infectados ou por contato com oocistos das fezes de um gato infectado
- A infecção aguda por *Toxoplasma* pode representar uma séria ameaça para indivíduos imunocomprometidos e recém-nascidos que contraem a infecção *in utero.* Os pacientes imunossuprimidos podem desenvolver encefalite, miocardite ou pneumonite. As infecções congênitas habitualmente resultam de infecção materna aguda assintomática. Essa infecção pode causar parto prematuro, aborto espontâneo ou natimorto
- O manejo na toxoplasmose exige monitoramento sorológico dos indivíduos infectados, visto que o microrganismo não é facilmente disponível para cultura
- **Valores de referência:** Negativo.

- **Uso**
  - Auxiliar no diagnóstico de toxoplasmose
  - Exame de primeira linha em regiões endêmicas para identificação de infecção por *T. gondii* em gestantes
  - A pesquisa de IgG contra *Toxoplasma* pode ser útil para determinar infecção prévia e indicar reativação da infecção
  - A pesquisa de IgM contra *Toxoplasma* ajuda a determinar a presença de infecção aguda.
- **Interpretação**
  - Positiva na infecção por *Toxoplasma.*
  - Os indivíduos infectados por *Toxoplasma* tipicamente apresentam níveis detectáveis de anticorpos IgM imediatamente antes ou depois do início dos sintomas. Os títulos de IgM normalmente declinam em 4 a 6 meses, porém podem persistir em baixos níveis por um período de até 1 ano. Os pacientes com coriorretinite ativa por *Toxoplasma* habitualmente apresentam níveis indetectáveis de IgM
- **Limitações**
  - A IgG não é útil no diagnóstico de infecção em lactentes com menos de 6 meses de idade, visto que a sua presença resulta habitualmente de transferência materna passiva
  - Em determinadas ocasiões, os anticorpos IgM podem persistir em baixos níveis por> 12 meses após a infecção. Para determinar a soroconversão do estado não reativo para reativo, devem-se coletar duas amostras de soro com intervalo de 3 a 4 semanas durante os estágios agudo e convalescente da infecção. A amostra de fase aguda deve ser armazenada e testada paralelamente com a amostra da fase convalescente
  - O CDC sugere que os resultados indeterminados ou positivos devem ser confirmados por meio de um exame diferente de outro laboratório de referência especializado na identificação da toxoplasmose (teste do corante para IgG, ELISA para IgM, teste de avidez e/ou outros exames)
  - Na gestante, quando tanto a IgG quanto a IgM são positivas, um teste de avidez de IgG deve ser realizado. A observação de avidez na 12ª a 16ª semanas de gestação praticamente descarta a possibilidade de infecção contraída durante a gravidez
  - Uma baixa avidez de IgG não deve ser interpretada como infecção recente, visto que alguns indivíduos apresentam baixa avidez da IgG persistente durante muitos meses após a infecção
  - Nos recém-nascidos com suspeita de toxoplasmose congênita, deve-se efetuar um EIA de captura de IgM e IgA (de acordo com as recomendações do CDC). A detecção de anticorpos IgA específicos contra *Toxoplasma* é mais sensível do que a detecção de IgM em lactentes com infecção congênita.

TRICHOMONAS VAGINALIS, DETECÇÃO MOLECULAR

Ver Doenças/Infecções Sexualmente Transmissíveis, Diagnóstico Molecular (*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis*).

URINOCULTURA (ROTINA)

- **Definição**
  - A urinocultura é usada para a detecção de infecção urinária causada por bactérias uropatogênicas e leveduras comuns. A variedade de síndromes de infecção urinária é ampla, incluindo desde bacteriúria assintomática até pielonefrite com manifestações sistêmicas. Os pacientes com infecção urinária não complicada frequentemente apresentam disúria e polaciúria, enquanto a pielonefrite pode estar associada a sinais de sepse, como febre, dor no flanco e náuseas. O risco de infecção urinária, incluindo infecção urinária complicada, apresenta-se aumentado em pacientes com material protético nas vias urinárias, como *stents*, malformações das vias geniturinárias, história pregressa de cirurgia geniturinária e condições

clínicas, como gravidez, distúrbios neurológicos e DM.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- **Amostras aceitáveis:** A urina de jato médio coletada com técnica asséptica, o cateterismo direto, cateteres de demora recém-inseridos e aspirados suprapúbicos são comumente usados e devem estar associados a baixas taxas de contaminação
  - A urina coletada de um cateter de demora ou de bolsas coletoras pediátricas é frequentemente contaminada. As culturas negativas podem ser úteis para descartar a possibilidade de infecção urinária. As culturas positivas devem ser interpretadas com cautela. A urina para cultura nunca deve ser obtida de bolsa coletora acoplada a um cateter de demora
  - A coleta de urina de condutos ileais ou por procedimentos invasivos (como nefrostomia percutânea ou cistoscopia) é realizada por uma pessoa especificamente treinada nessas técnicas
- A amostra deve ser transportada ao laboratório dentro de 2 h após a sua coleta. Se houver atraso no transporte, a amostra deve ser refrigerada
  - De modo alternativo, a urina pode ser inoculada em um sistema de coleta com conservante, o que possibilita o seu transporte dentro de até 48 h. Os sistemas de conservantes precisam ser inoculados de acordo com as instruções do fabricante. As amostras com conservantes são transportadas em temperatura ambiente
  - Existem vários sistemas comercialmente disponíveis que possibilitam a inoculação direta dos meios de cultura no local da coleta. Esses sistemas podem ser incubados antes do transporte ao laboratório.

❑ Uso

- A cultura de urina é quantitativa. Na maioria dos casos, inocula-se 1 μl de urina em SBA e em ágar diferencial seletivo para o isolamento de bacilos gram-negativos. As amostras de urina com menos de 10^3 microrganismos por mililitro de urina não produzem crescimento nos meios de cultura
  - Para pacientes com risco de infecção urinária clinicamente significativa com concentrações mais baixas de uropatógenos, podem ser inoculados 10 μl de urina, resultando em um menor nível de detecção de 10^2 microrganismos por mililitro. Os uropatógenos presentes em concentrações entre 10^2 e 10^3 microrganismos por mililitro podem ser clinicamente importantes em pacientes sintomáticos. A repetição da cultura mostrou que esses pacientes podem apresentar rápida progressão para concentrações mais altas de bactérias
  - A extensão da avaliação e do antibiograma é determinada pelo tipo de amostra obtida, pela concentração e espécie isolada e por fatores de risco do paciente. A avaliação de culturas mistas, que habitualmente representam uma contaminação da amostra com flora endógena, deve ser limitada
- Microrganismos potencialmente patogênicos são identificados, e efetua-se um antibiograma, quando apropriado
- **Tempo total:** As urinoculturas de pacientes com baixo risco de infecção urinária complicada devem ser incubadas por um período mínimo de 16 h. As culturas de pacientes que correm risco de infecção urinária complicada devem ser incubadas por um período mínimo de 48 h antes de serem consideradas negativas. Podem ser necessários vários dias a mais para a identificação final e o antibiograma nas culturas positivas.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** $< 10^3$ colônias/mℓ para urinoculturas de rotina; $< 10^2$ colônias/mℓ para culturas especiais obtidas de pacientes com alto risco de infecção urinária complicada. É comum a observação de uma baixa concentração da flora genital
- **Resultados positivos:** O isolamento de um uropatógeno comum em concentrações de$> 10^4$ colônias/mℓ ($> 10^3$ colônias/mℓ para pacientes de alto risco), quando presente como microrganismo único ou predominante, é considerado positivo
- **Resultados negativos:** A urinocultura é sensível para descartar a possibilidade de infecção urinária;

todavia, a terapia antimicrobiana prévia pode inibir o crescimento de uropatógenos, resultando em culturas falso-negativas.

- **Limitações**
  - **Armadilhas comuns:**
    - A contaminação, em consequência de coleta ou transporte inadequados de amostras de urina, limita a utilidade de uma proporção significativa de amostras enviadas ao laboratório
    - A infecção urinária polimicrobiana clinicamente significativa é incomum (< 5%). É necessário interpretar as culturas mistas com cautela – elas indicam mais provavelmente uma contaminação da amostra
    - A urina é frequentemente transportada em frascos de coleta cujas tampas não são hermeticamente fechadas, resultando em vazamento e possível contaminação
    - A uretrite e a vaginite podem estar associadas a piúria, simulando clinicamente a cistite.

Leitura sugerida

McCarter YS, Burd EM, Hall GS, et al. *Cumitech 2C, Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections*. Washington, DC: ASM Press, 2009.

VAGINITE, ANÁLISE MOLECULAR

- **Definição e uso**
  - Os sintomas de vaginite e vaginose são observados com frequência na prática clínica. As causas mais comuns consistem em vaginose bacteriana (VB), tricomoníase e candidíase vulvovaginal. Devido a uma considerável superposição clínica dos sintomas, podem ser necessários exames complementares específicos para orientar a terapia antimicrobiana apropriada e o manejo da paciente
  - Este teste baseia-se na detecção do patógeno por hibridização com sonda de ácido nucleico. O exame inclui sondas para a detecção de *Gardnerella vaginalis* (marcador de alteração da flora vaginal normal observada na VB), espécies de *Candida* (para a candidíase) e *Trichomonas vaginalis* (para a tricomoníase)
  - A avaliação da acurácia do teste depende da população estudada, do método de comparação e de outros fatores
    - Sensibilidade e especificidade para a detecção de candidíase em mulheres sintomáticas: 82% e 95%, respectivamente
    - Sensibilidade e especificidade para a detecção de VB em mulheres sintomáticas: 98% e 100%, respectivamente
    - Sensibilidade e especificidade para a detecção de tricomoníase em comparação com a detecção por preparação a fresco: 93% e 99%, respectivamente
  - **Tempo total:** 24 h.

- **Instruções especiais para coleta e transporte**
  - As amostras de líquido vaginal só devem ser coletadas de pacientes que apresentam sintomas compatíveis com vaginose ou vaginite
  - Para a coleta das amostras, devem-se usar apenas o material fornecido no sistema de transporte Affirm VPIII, conjunto de coleta de amostras ou *kit* de teste
  - As amostras são coletadas da parte posterior da fórnix da vagina com o uso de espéculo não lubrificado (sem água nem geleia), assegurando que toda circunferência do *swab* seja inoculada com secreção vaginal
  - Colocar o *swab* no tubo de coleta da amostra e tampar, seguindo as instruções do *kit*
  - As amostras devem ser transportadas de acordo com as instruções do *kit* usado. As amostras podem ser transportadas em temperatura ambiente ou refrigeradas.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo para todos os três patógenos. Os resultados negativos para um patógeno específico sugerem que a infecção por esse patógeno é improvável
- **Resultados positivos:** Um resultado positivo para um ou mais dos patógenos testados indica infecção na presença de sinais e sintomas compatíveis. A infecção por mais de um dos patógenos é incomum.

❑ Limitações

- As amostras precisam ser coletadas, transportadas, examinadas e interpretadas de acordo com os protocolos descritos nas instruções do *kit* usado
- O desempenho do teste depende da qualidade da coleta da amostra
- A obtenção de um resultado negativo não descarta a possibilidade de infecção por qualquer um dos patógenos específicos
- Outros exames, como pH, "teste das aminas" e exame microscópico do líquido vaginal, podem ser considerados para a avaliação das pacientes
- O teste Affirm VPIII não detecta a infecção por *Neisseria gonorrhoeae* ou por *Chlamydia trachomatis;* esses patógenos e outras causas possíveis dos sintomas da paciente devem ser considerados, e a sua presença deve ser descartada, quando apropriado, em mulheres que apresentam corrimento vaginal ou outros sintomas compatíveis
- O teste não pode ser usado para avaliação de cura, visto que o DNA de patógenos não viáveis pode ser detectado após a resolução da infecção.

VIBRIO (EXCLUSÃO) – CULTURA PARA

❑ Definição

- As espécies de *Vibrio* constituem uma causa incomum de infecções entéricas bacterianas nos EUA, porém ocorrem infecções endêmicas em muitos países. Surtos epidêmicos são bem descritos, geralmente associados a tratamento inadequado dos esgotos ou à contaminação da água. As espécies de *Vibrio* são halofílicas, e a água salobra e os crustáceos representam importantes reservatórios dos microrganismos. Embora a infecção possa ser relativamente leve e autolimitada, alguns pacientes desenvolvem cólera: doença grave com vômitos e diarreia aquosa profusa (fezes em água de arroz). A diarreia intensa pode levar rapidamente a desidratação e desequilíbrio eletrolítico com risco à vida. Deve-se considerar a realização de coprocultura para descartar a possibilidade de espécies de *Vibrio* em pacientes que desenvolvem diarreia, particularmente diarreia aquosa intensa, após viagem para uma área endêmica, ingestão de frutos do mar contaminados ou exposição a água salobra.

❑ Uso

- Essa cultura é usada para a detecção de infecção entérica causada por *Vibrio cholerae* ou por espécies relacionadas de *Vibrio.* As amostras são inoculadas em meio de citrato de tiossulfato, bile e sacarose (TCBS), um meio diferencial e seletivo para o isolamento de *Vibrio*. Pode-se utilizar o enriquecimento do caldo com água peptonada alcalina para melhorar o isolamento do microrganismo. As colônias de coprocultura de rotina podem ser usadas para rastreamento de microrganismos isolados positivos para citocromo oxidase, que são adicionalmente pesquisados para descartar a presença de espécies de *Vibrio*
- **Tempo total:** As culturas são incubadas durante 48 h. É necessário um tempo adicional para o isolamento e a identificação do microganismo.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento.

❑ Limitações

- A infecção entérica por *Vibrio* pode ser omitida se não for solicitada a realização de culturas específicas.

VÍRUS DA HEPATITE A (HAV) – ANTICORPOS ANTI-HAV (IGM E TOTAL)

❑ Definição

- A detecção de anticorpos específicos anti-HAV, tanto IgG quanto IgM, é realizada no início da infecção aguda, com persistência da IgG por vários anos. O diagnóstico de infecção por HAV exige uma positividade para IgM. O HAV nunca provoca infecção crônica; todavia, em certas ocasiões, ocorrem recidivas agudas
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Indicado, juntamente com outras informações sorológicas e clínicas, como auxiliar no diagnóstico laboratorial clínico de indivíduos com infecção aguda ou pregressa pelo vírus da hepatite A; auxilia na identificação de indivíduos suscetíveis ao HAV antes da vacinação contra HAV.

❑ Limitações

- O ensaio total detecta a presença de anti-HAV total (IgG e IgM combinadas). A obtenção de um resultado positivo indica que o paciente teve hepatite A recentemente ou no passado. São detectados anticorpos IgM contra o HAV logo depois do início dos sintomas.A persistência da resposta da IgM é extremamente variável, com detecção de IgM específica por < 1 mês em alguns casos até > 1 ano em outros. Na maioria dos casos, os anticorpos IgM contra HAV persistem durante um período de 3 a 6 meses e, em seguida, declinam para níveis indetectáveis.

VÍRUS DA HEPATITE B – ANTICORPO CONTRA ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE (ANTI-HBS)

❑ Definição

- A presença de anti-HBs no soro geralmente indica recuperação e imunidade à infecção pelo vírus da hepatite B. Na infecção natural pelo vírus da hepatite B, o anti-HBs aparece habitualmente no soro dentro de várias semanas após o desaparecimento do HBsAg; também conhecido como HBsAc, anticorpo anti-HBs, anticorpo contra o antígeno Austrália e anticorpo anti-HBV
- **Valores de referência:**
  - ▼ < 5,00 mUI/mℓ: Negativo
  - ▼ ≥ 5,00 mUI/mℓ e < 12,0 mUI/mℓ: Indeterminado
  - ▼ ≤ 12,0 mUI/mℓ: Positivo

❑ Uso

- Identificação de exposição atual ou prévia ao HBV. Determinação de imunidade adequada com vacinação contra hepatite B.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Recuperação de infecção aguda ou crônica por HBV ou imunidade adquirida por vacinação contra HBV
- Os resultados positivos (níveis quantitativos de anti-HBs de ≥ 12 mUI/mℓ) indicam imunidade adequada à hepatite B em consequência de infecção prévia pelo HBV ou vacinação contra HBV
- Rastreamento de indivíduos com alto risco de exposição, como pacientes submetidos a hemodiálise, indivíduos com vários parceiros sexuais, pessoas com histórias de outras DST, usuários de drogas IV,

recém-nascidos/ℓactentes cujas mães são infectadas, indivíduos que residem em unidades de longa permanência ou unidades correcionais, receptores de hemoderivados ou derivados do plasma, profissionais da área de saúde e funcionários de serviço público que entram em contato com sangue e hemoderivados.

Valores diminuídos

- Resposta imune inadequada à vacinação contra HBV.

❑ Limitações

- O anti-HBS adquirido passivamente (*i. e.*, por transfusão de sangue total ou plasma, tratamento recente com imunoglobulina) pode produzir resultados positivos, sem indicação de imunidade permanente contra infecção pelo HBV
- Os níveis de anti-HBS em consequência de hepatite B prévia ou vacinação prévia contra HBV podem cair abaixo dos níveis detectáveis com o passar do tempo
- Não tem utilidade no diagnóstico de infecção aguda por HBV. Não diferencia a imunidade induzida por vacina da imunidade que ocorre após recuperação da infecção pelo vírus da hepatite B sem testes adicionais, como anticorpos totais dirigidos contra o cerne da hepatite B
- Foi relatada a coexistência de HBsAg/HBsAc em 24% dos pacientes. Na maioria dos casos, os anticorpos não conseguem neutralizar os vírions circulantes. Esses indivíduos são considerados portadores.

VÍRUS DA HEPATITE B – ANTICORPO CONTRA ANTÍGENO DO CERNE (ANTI-HBC; TOTAL E IGM)

❑ Definição

- Os anticorpos dirigidos contra o antígeno do cerne da hepatite B (anti-HBc) surgem pouco depois do início dos sinais/sintomas de infecção pelo vírus da hepatite B e logo após o aparecimento do HBsAg. Persistem por toda a vida. A princípio, o anticorpo anti-HBc é constituído quase exclusivamente por IgM, seguido pelo aparecimento de IgG anti-HBc, para a qual não se dispõe de ensaio comercial para diagnóstico. A pesquisa de anticorpos totais anti-HBc, que detecta tanto a IgM quanto a IgG e que constitui a pesquisa de anticorpos IgM anti-HBc, pode constituir o único marcador de infecção recente pelo vírus da hepatite B detectável no “período de janela”. O período de janela começa com a eliminação do HBsAg e termina com o aparecimento de anticorpos contra HBsAg
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Diagnóstico diferencial de hepatite; diagnóstico de resolução de infecção pelo vírus da hepatite B recente ou passada.

Determinação de hepatite B oculta em portadores de HBV saudáveis nos demais aspectos, com resultados negativos para HBsAg, anti-HBs, IgM anti-HBc, HBeAg e anticorpos contra HBeAg.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Ensaio total para HBcAc: Infecção pelo vírus da hepatite B (aguda, crônica ou pregressa resolvida)
- Ensaio para IgM anti-HBc: Infecção recente pelo vírus da hepatite B ($\leq$ 6 meses).

Valores diminuídos

- Achado normal.

❑ Limitações

- Não são produzidos após imunização contra hepatite B
- Os resultados positivos da pesquisa de anticorpos totais anti-HBc devem ser correlacionados com o achado

de outros marcadores sorológicos do HBV, enzimas hepáticas elevadas, sinais e sintomas clínicos e história de fatores de risco

- Algumas vezes, são encontrados baixos níveis de anticorpos IgM contra o antígeno do cerne na hepatite crônica, particularmente durante exacerbações de atividade e em períodos de conversão de antígeno positivo para anticorpo positivo
- Os recém-nascidos (< 1 mês de idade) com resultados positivos de anticorpo total anti-HBc por esse método de ensaio devem ser submetidos a pesquisa de anticorpo IgM anti-HBc para descartar a possibilidade de anticorpos totais anti-HBc maternos causando resultados falso-positivos. Nesses recém-nascidos, recomenda-se também repetir a pesquisa de anticorpos totais anti-HBc dentro de 1 mês.

VÍRUS DA HEPATITE B – ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE (HBSAG)

❑ Definição

- Característica sorológica da infecção pelo HBV. Primeiro marcador sorológico a aparecer (1 a 10 semanas após exposição aguda). Pacientes que se recuperam subsequentemente; indetectável depois de 4 a 6 meses. Persistência por > 6 meses na infecção crônica
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Diagnóstico de hepatite B aguda, recente ou crônica. Determinação do estado de portador crônico do vírus da hepatite B.

❑ Limitações

- A vacinação contra HBV pode produzir níveis transitoriamente detectáveis de HBsAg nos pacientes (≤ 14 dias). Ocorre mais comumente em pacientes submetidos a hemodiálise, recém-nascidos e crianças
- Algumas mutações raras produzem resultados falso-negativos. Nesses casos suspeitos, a presença do vírus pode ser deduzida pela determinação do HBcAc, anticorpos contra antígenos de superfície e DNA do HBV
- As amostras com teste inicialmente reativo, porém negativas (sem confirmação) por teste confirmatório de HBsAg provavelmente contêm anticorpos de reação cruzada de outros distúrbios infecciosos ou imunológicos. Recomenda-se repetir o exame posteriormente, quando houver indicação clínica.

VÍRUS DA HEPATITE BE – ANTÍGENO E ANTICORPO (HBEAG E HBEAC)

❑ Definição

- A presença de HBeAg no soro indica replicação ativa do vírus e está habitualmente associada ao DNA do HBV. Ocorre soroconversão de HBeAg para anti-HBe precocemente em pacientes com infecção aguda, antes da soroconversão do HBsAg para anti-HBs. Todavia, a soroconversão de HBeAg pode demorar anos a décadas na infecção crônica. A soroconversão de HBeAg para anti-HBe habitualmente está associada ao desaparecimento do DNA do HBV no soro. O achado de HBeAc no soro indica habitualmente que não há mais replicação do vírus. Uso clínico limitado
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Diagnóstico e monitoramento da infectividade pelo HBV. Reconhecimento da resolução da infecção pelo vírus da hepatite B com soroconversão de HBeAg para anti-HBe.

❑ Interpretação

- A sua presença indica estágio altamente infeccioso da hepatite B.

❑ Limitações

- A persistência do HBeAg está associada a hepatopatia crônica
- A presença de HBeAg indica a existência de HBV infeccioso no soro, porém a sua ausência na conversão para anti-HBe não descarta a possibilidade de infectividade, particularmente nos indivíduos infectados por outros genótipos além do A
- Durante o estado positivo para HBeAg, habitualmente de 3 a 6 semanas, os pacientes com hepatite B correm risco aumentado de transmitir o vírus aos contatos, incluindo lactentes nascidos durante esse período. A exposição ao soro ou a líquidos corporais positivos para HBeAg e HBsAg está associada a um risco 3 a 5 vezes maior de infectividade do que quando ocorre apenas positividade do HBsAg
- O HBeAg pode ser negativo na forma "mutação pré-cerne" da hepatite B e pode ser altamente infeccioso. As cepas com HBeAg negativo respondem de modo semelhante ao tratamento antiviral
- Atualmente, recomenda-se a determinação do DNA do HBV, particularmente em indivíduos com níveis elevados de ALT, porém com HBeAg negativo.

VÍRUS DA HEPATITE C (HCV) – ANTICORPO ANTI-HCV

❑ Definição

- Hoje em dia, sabe-se que o HCV é o agente etiológico na maioria dos casos de hepatite hematogênica não A e não B, senão em todos. O achado de anti-HCV indica que um indivíduo pode ter sido infectado pelo HCV e pode ser capaz de transmitir a infecção. Também conhecido como anticorpo anti-HCV, hepatite não A, não B
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Rastreamento de hepatite C passada (resolvida) ou crônica.

❑ Interpretação

Valores elevados

- Infecção por hepatite C: Exposição atual e passada.

❑ Limitações

- A presença de anticorpos contra HCV no soro não indica imunidade protetora. Os resultados anti-HCV falso-positivos são raros em algumas situações clínicas, visto que a maioria dos indivíduos examinados apresenta evidências de doença hepática, e a sensibilidade e especificidade do rastreamento são altas. Todavia, entre populações com baixa prevalência de infecção por HCV, são obtidos resultados falso-positivos. Isso tem interesse quando o exame é realizado em indivíduos assintomáticos sobre os quais não se dispõe de informações clínicas, quando indivíduos estão sendo testados pela primeira vez para a infecção pelo HCV e quando o exame é usado para determinar a necessidade de acompanhamento pós-exposição
- Todas as amostras positivas para anticorpos anti-HCV devem ser seguidas de teste de ácido nucleico para o RNA do HCV, de acordo com o algoritmo recomendado pelo CDC (MMWR, 7 de maio de 2013)
- A detecção do RNA do HCV indica infecção atual. A não detecção indica infecção por HCV passada e resolvida ou resultado falso-positivo na pesquisa de anticorpo anti-HCV
- O teste sorológico para HCV não é útil na detecção de infecção inicial/aguda por HCV e tampouco tem utilidade na diferenciação entre hepatite C passada (resolvida) e crônica. Na maioria dos indivíduos infectados, os anticorpos aparecem no sangue dentro de 6 semanas a 3 meses
- Os lactentes cujas mães estão infectadas pelo HCV podem apresentar resultados falso-reativos na pesquisa de anticorpos anti-HCV, em virtude da passagem transplacentária de anticorpos IgG anti-HCV maternos. A

pesquisa de anticorpos anti-HCV não é recomendada até pelo menos 18 meses de idade nesses lactentes

- Pode continuar negativo na imunossupressão e na insuficiência renal, embora pareça ser um achado raro.

VÍRUS DA HEPATITE C (HCV) – ANTÍGENO

❑ Definição

- Este exame, baseado na detecção de uma proteína de 21 kDa produzida por uma região estável do genoma do HCV, pode ser usado em pesquisa para auxiliar o diagnóstico de infecção por HCV. Trata-se de um importante componente do capsídio viral. Não se sabe ao certo se ele circula livremente ou se está apenas nas partículas virais. Dispõe-se de um imunoensaio comercial para a detecção do antígeno do HCV apenas para uso em pesquisa. Os níveis exibem uma forte correlação com o RNA do HCV
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Para prever a resposta virológica duradoura no início do tratamento (4 semanas), alcançando um desempenho ideal no terceiro mês. A determinação dos níveis séricos totais de antígeno do cerne do HCV constitui uma alternativa acurada e segura para o RNA do HCV para monitoramento e previsão do resultado do tratamento em pacientes que recebem terapia de combinação com peginterferona/ribavirina.

❑ Interpretação

- Valores elevados na exposição ao vírus da hepatite C.

❑ Limitações

- Carece de sensibilidade na detecção inicial. O antígeno do HCV apresenta sensibilidade semelhante na infecção por todos os genótipos do HCV.

VÍRUS DA HEPATITE C (HCV) – GENOTIPAGEM

❑ Definição

- A genotipagem do HCV identifica os genótipos 1 a 6 do HCV em amostras de soro humano ou de plasma com EDTA. A disponibilidade de informações sobre o subtipo depende do método empregado para o teste. Os métodos podem diferir na sua capacidade de determinar o genótipo de amostras com baixa carga viral ou infecção mista
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Métodos:
  - Invader® (Third Wave)
  - True Gene® (Bayer)
  - LiPA® (Innogenetics)
  - TaqMan® (Abbot Diagnostics)
  - Sequenciamento *Home brew*
- A genotipagem do HCV deve ser usada no manejo de indivíduos infectados por HCV submetidos à terapia antiviral.

❑ Limitações

- As amostras com baixa carga viral podem não ser tipáveis. Os métodos de sequenciamento são menos efetivos do que os métodos de hibridização na genotipagem de amostras com genótipos mistos.

VÍRUS DA HEPATITE C (HCV), DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DO RNA (CARGA VIRAL) – ENSAIO MOLECULAR

❑ **Definição**

- O ensaio para carga viral do HCV quantifica o RNA do HCV no plasma de indivíduos infectados pelo vírus. O teste de HCV é padronizado de acordo com o primeiro padrão internacional da OMS para RNA do HCV para ensaios com a tecnologia de amplificação de ácido nucleico (NIBSC código 96/790)
- **Valores de referência:** Não é detectado quando o resultado está abaixo do nível de detecção do ensaio.

❑ **Uso**

- **Métodos**
  - Ensaio para DNA ramificado (bDNA; Siemens): Trata-se de uma tecnologia de amplificação de sinal que detecta a presença de ácidos nucleicos específicos pela medição do sinal gerado por sondas de DNA ramificadas marcadas; constitui um método confiável, que fornece resultados consistentes no limite superior do ensaio
  - Reação em cadeia da polimerase em tempo real: Transcrição reversa seguida de amplificação e quantificação da molécula de DNA de interesse; em geral, oferece maior amplitude de quantificação e menor limite de detecção do que o método do bDNA
- Usado no manejo de indivíduos infectados pelo HCV submetidos a terapia antiviral.

❑ **Limitações**

- Os inibidores da reação em cadeia da polimerase na amostra podem levar a subestimativa da quantificação viral ou a resultados falso-negativos nos casos raros. Todavia, as tecnologias atuais incluem controles internos que, se não forem amplificados durante a reação em cadeia da polimerase, não irão fornecer um resultado, mas um resultado falso-negativo.

VÍRUS DA HEPATITE D (HDV; HEPATITE DELTA) – ANTICORPO ANTI-HDV

❑ **Definição**

- O HDV é um agente subviral, cujo ciclo de vida depende do HBV; por conseguinte, não pode ocorrer infecção pelo HDV na ausência de infecção por HBV
- **Valores de referência:** Negativo.

❑ **Uso**

- Diagnóstico de infecção concomitante por HDV em pacientes com infecção aguda fulminante por HBV (coinfecção aguda), infecção crônica por HBV (coinfecção crônica) ou exacerbação aguda de infecção crônica conhecida por HBV (superinfecção por HDV).

❑ **Interpretação**

- Valores elevados na infecção prévia ou atual pelo vírus da hepatite D.

❑ **Limitações**

- O papel da pesquisa de anticorpos anti-HDV é controverso, visto que a incidência da infecção pelo HDV declinou acentuadamente nos EUA com o uso da vacina contra o HBV
- O tratamento com interferona pode diminuir os níveis de anticorpos
- Esse exame só deve ser solicitado se o paciente tiver hepatite B aguda ou crônica.

VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) – ANTICORPOS ANTI-HEV (IGM E IGG)

- **Definição**
  - O HEV é um pequeno vírus sem envoltório que provoca infecção aguda e habitualmente autolimitada, com transmissão por via fecaloral. O HEV é endêmico no sudeste e no centro da Ásia, e vários surtos foram observados no Oriente Médio, nas regiões norte e oeste da África e no México. Nos países desenvolvidos, a infecção por HEV acomete principalmente indivíduos que viajaram para regiões com doença endêmica
  - A transmissão do HEV também pode ocorrer por via parenteral. A transmissão interpessoal direta é rara. Observa-se uma taxa de mortalidade acentuadamente alta (cerca de 20%) em pacientes infectadas no terceiro trimestre de gravidez. Não existe nenhum estado de portador associado ao HEV
  - Ocorrem viremia e eliminação do vírus na fase pré-ictérica, com duração de até 10 dias durante a fase clínica. Depois de um período de incubação que varia de 15 a 60 dias, os pacientes infectados pelo HEV desenvolvem sintomas de hepatite, com aparecimento de anticorpos IgM anti-HEV no soro, seguidos de anticorpos IgG anti-HEV detectáveis dentro de poucos dias. A IgM anti-HEV permanece positiva por até 6 meses após o início dos sintomas, enquanto os níveis de IgG anti-HEV persistem habitualmente por vários anos após a infecção. A IgG anti-HEV constitui o marcador sorológico de escolha para o diagnóstico de infecção passada por HEV
  - **Valores de referência:** Negativo.
- **Uso**
  - Anticorpos IgM anti-HEV: Diagnóstico de hepatite E aguda ou recente (< 6 meses)
  - Anticorpos IgG anti-HEV: Diagnóstico de hepatite E passada.
- **Interpretação**
  - Valores elevados na hepatite E passada ou atual.

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV-1) – CONFIRMAÇÃO POR WESTERN BLOT

- **Definição**
  - O *Western blot* (WB) é um método em que proteínas de um lisado de HIV-1 ou proteínas do HIV recombinantes possibilitam a determinação da especificidade antigênica dos anticorpos no soro do paciente. O *Western blot* é considerado um exame de confirmação para sorologia do HIV
  - Os ensaios de *Western blot* são específicos para diferentes espécies e subtipos de HIV
  - Os anticorpos contra o HIV-1 presentes na amostra ligam-se aos antígenos do HIV-1 (p15, p17, p24, p31, gp41, p51, p66, p55, gp120, gp160)
  - Foram descritos algoritmos com testes de confirmação alternativos, incluindo o uso de um segundo imunoensaio diferente EIA, IFA ou teste de amplificação de ácido nucleico.
- **Uso**
  - O *Western blot* é usado para a confirmação de pesquisa de anticorpos HIV repetidamente reativos ou para teste rápido na pesquisa de anticorpos anti-HIV
  - *Western blot*s específicos para subtipos de HIV-1 ou HIV-2, diferentes do M, devem ser considerados para pacientes com risco epidemiológico dessas infecções, ou nos casos em que o WB para HIV-1 fornece resultados indeterminados ou negativos. O HIV-2 é adquirido mais comumente na África Ocidental.
- **Interpretação**
  - **Resultado positivo:** Conforme estabelecido pelo CDC, o critério de interpretação para o HIV-1 é definido pela presença de duas das seguintes bandas: p24, gp41 e gp120/160
  - **Resultados indeterminados:** A infecção pelo HIV não é confirmada nem descartada; é necessária a realização de outro exame

- Os resultados indeterminados podem ser causados por fatores relacionados com a infecção pelo HIV, inclusive baixo título de anticorpos anti-HIV-1 (p. ex., soroconversão inicial), AIDS avançada ou infecção pelo HIV-2 ou HIV-1 subtipo O. As causas inespecíficas incluem autoanticorpos, hemodiálise, hipergamaglobulinemia ou vacinação recente
- Exames adicionais para resultados indeterminados podem incluir determinação do RNA do HIV-1, WB para HIV-2 ou HIV-1 subtipo O ou sorologia repetida para HIV e WB em 4 a 6 semanas
- **Resultado negativo:** Os resultados negativos não descartam a possibilidade de diagnóstico de infecção pelo HIV; são necessários exames adicionais
- Outros exames para pacientes com resultados negativos podem incluir determinação do RNA do HIV-1, WB para HIV-2 ou HIV-1 subtipo O ou sorologia repetida para HIV e WB em 4 a 6 semanas
- Uma reatividade persistente da pesquisa de anticorpos em exames repetidos com confirmação negativa pelo padrão WB sugere reatividade inespecífica e ausência de infecção pelo HIV.

Limitações

- O WB para o HIV só deve ser solicitado em soros repetidamente reativos no EIA de rastreamento do HIV ou teste rápido para determinação de anticorpos anti-HIV
- Os pacientes com infecção pelo HIV-2 podem apresentar resultados indeterminados no *Western blot* do HIV-1. No WB para o HIV-2, não existe nenhum padrão único atual que possa ser aplicado a todos os exames. O CDC recomenda que cada exame seja interpretado pelos critérios sugeridos pelo fabricante do *kit*
- O HIV-2 exibe reação cruzada com o HIV-1 nos testes sorológicos. Uma pesquisa positiva para anticorpos contra o HIV-1 e o HIV-2 com WB para HIV-1 repetidamente negativo ou indeterminado sugere infecção pelo HIV-2 e exige confirmação com um teste específico para o HIV-2.

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA 1 E 2 – PESQUISA DE ANTICORPOS

Definição

- O HIV é um vírus altamente variável, que sofre rápida mutação, e numerosas cepas do vírus podem ser classificadas em tipos, grupos e subtipos. Existem dois tipos de HIV: HIV-1 e HIV-2. Ambos os tipos são transmitidos por contato sexual, pelo sangue, da mãe para o filho e parecem causar AIDS clinicamente indistinguível. Todavia, parece que a transmissão do HIV-2 é menos fácil, e o período entre a infecção inicial e a doença é mais longo no caso do HIV-2
- O diagnóstico de infecção pelo HIV é estabelecido por um dos seguintes métodos: detecção de anticorpos contra o vírus; detecção do antígeno p24 viral; detecção do ácido nucleico viral (NAT); ou cultura do HIV. O teste mais amplamente usado é a detecção de anticorpos IgG contra antígenos do HIV-1 e HIV-2 no soro. Os antígenos do HIV-1 incluem p24 (uma proteína do núcleo capsídio), gp120 e gp41 (proteínas do envoltório). Os anticorpos dirigidos contra os antígenos gp41 e p24 constituem os primeiros marcadores sorológicos detectáveis depois da infecção pelo HIV. Os anticorpos IgG surgem no decorrer de 6 a 12 semanas após a infecção pelo HIV na maioria dos pacientes e dentro de 6 meses em 95% dos pacientes. Em geral, os anticorpos IgG contra o HIV persistem durante toda vida. Os testes positivos devem ser confirmados por repetição, exame para diferenciar o HIV-1 do HIV-2 e testes de confirmação (p. ex., RNA do HIV específico do tipo, *Western blot*). As pesquisas para anticorpos IgM não são usadas, visto que são relativamente insensíveis
- Os testes para HIV de quarta geração podem detectar tanto anticorpos quanto o antígeno p24. A principal vantagem desses exames reside na capacidade de detectar a infecção pelo HIV durante o "período de janela", quando o anticorpo pode não ser detectado
- O HIV evoluiu em vários grupos: M, N, O e P. O grupo M (do inglês *main*, principal) é considerado a cepa pandêmica e compreende a maioria das cepas do HIV. O grupo O (*outlier*, atípico) representa um

número muito menor de cepas encontradas na República dos Camarões, no Gabão e na Guiné Equatorial. O grupo N ("não M/Não O") e o grupo P são representados por um número extremamente pequeno de microrganismos isolados e só foram documentados na República dos Camarões. Subsequentemente, os vírus do grupo M foram divididos em 10 subtipos distintos (A a J). O teste do HIV foi originalmente planejado para detectar o HIV do subtipo P, que é o subtipo mais comum nos EUA e na Europa. A frequência estimada de subtipos não B nos EUA é de aproximadamente 2%. O CDC não recomenda exames de rotina para o HIV-2 em outras situações que não sejam bancos de sangue

- **Valores de referência:** Negativo.

❑ Uso

- Rastreamento da infecção pelo HIV-1 e/ou HIV-2, doadores de transplante de órgãos, exame de indivíduos com exposição documentada e significativa a outros indivíduos infectados e exame de indivíduos expostos de alto risco para a detecção de anticorpos (p. ex., indivíduos com vários parceiros sexuais, pessoas com história de outras DST, usuários de drogas IV, lactentes cujas mães são infectadas, profissionais da área de saúde e funcionários do serviço público, que têm contato com sangue e hemoderivados) (Figura 17.2).

❑ Interpretação

- Positivo na infecção pelo HIV; um exame de rastreamento positivo é considerado preliminar e exige confirmação por um teste específico e definitivo, como RNA do HIV-1 ou *Western blot*. O paciente com teste positivo deve ser informado sobre o resultado e orientado para evitar o risco de transmitir o HIV
- Um exame de rastreamento negativo é considerado verdadeiro negativo e não exige confirmação; o paciente pode ser informado de que o teste é negativo.

❑ Limitações

- As causas comuns de resultados falso-negativos podem incluir infecção aguda e falha na detecção de alguns subtipos de HIV
- Causas raras de resultados falso-negativos incluem disfunção imune, devido a uma deficiência da resposta humoral ou agamaglobulinemia, imunossupressão em decorrência de neoplasia maligna ou medicamentos, atraso da soroconversão após instituição precoce de terapia antirretroviral e infecção fulminante pelo HIV

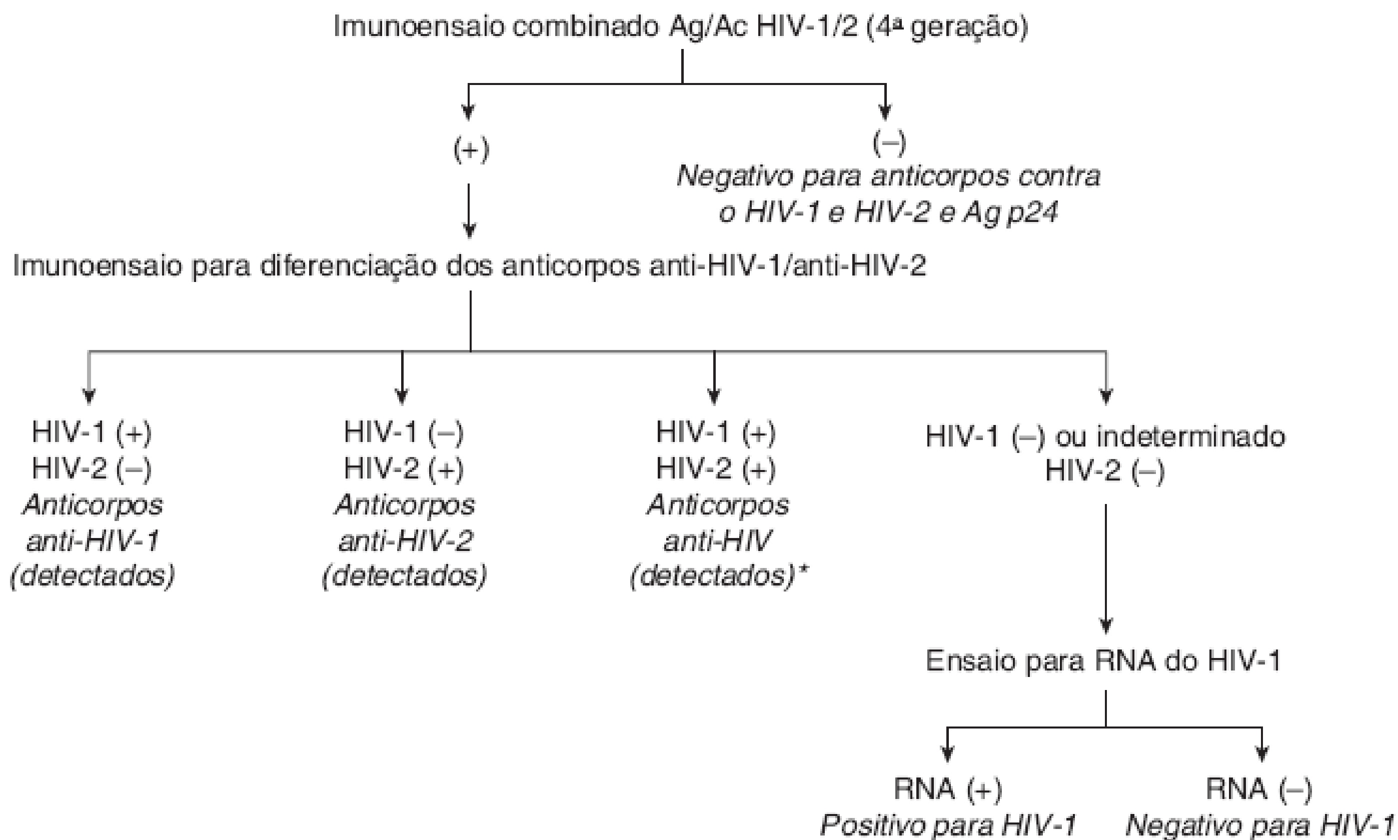


Figura 17.2 Algoritmo para exame para diagnóstico do HIV. (De Morbidity & Mortality Weekly Report. June 21, 2013, 62:490-494.)

- Foram documentados resultados falso-positivos para infecção pelo HIV após participação em ensaios clínicos de vacina contra HIV
- Podem ser obtidos resultados indeterminados em consequência de soroconversão parcial durante a infecção aguda pelo HIV, infecção avançada pelo HIV com títulos diminuídos de anticorpos contra p24 ou infecção pelo HIV-2
- Outras causas de resultado indeterminado em indivíduos não infectados pelo HIV incluem:
  - Aloanticorpos de reação cruzada na gravidez
  - Autoanticorpos (doenças vasculares do colágeno, doenças autoimunes e neoplasia maligna)
  - Receptor de vacina experimental contra HIV-1
  - Vacinação contra influenza.

Leitura sugerida

LSI. *Criteria for Laboratory Testing and Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection; Approved Guideline*. CLSI document M53-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA DO TIPO 1 (HIV-1) – DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DO RNA (CARGA VIRAL) (ENSAIO MOLECULAR)

❑ Definição

- O ensaio de carga viral do HIV-1 quantifica o RNA do vírus no plasma de indivíduos infectados pelo HIV-1. Os resultados da determinação do RNA do HIV-1 são expressos em cópias/mℓ e/ou unidades

internacionais/mℓ (UI/mℓ). Os resultados expressos em UI/mℓ podem ser comparados entre laboratórios, independentemente da plataforma usada para obter os resultados

- **Valor de referência:** Não detectado quando o resultado está abaixo do nível de detecção do ensaio.

❑ Uso

- **Métodos**
  - ▼ Ensaio para DNA ramificado (bDNA; Siemens): Tecnologia de amplificação de sinal que detecta a presença de ácidos nucleicos específicos pela medição do sinal gerado por sondas de DNA ramificadas marcadas; método confiável que fornece resultados consistentes na faixa mais alta do ensaio
  - ▼ Reação em cadeia da polimerase em tempo real (Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan, Roche): A transcrição reversa é seguida de amplificação por reação em cadeia da polimerase e quantificação da molécula de DNA-alvo; em geral, oferece maior amplitude de quantificação e menor limite de detecção do que o método do bDNA
- Usado no manejo de indivíduos infectados pelo HIV-1 submetidos a terapia antiviral.

❑ Limitações

- Os inibidores da reação em cadeia da polimerase na amostra podem levar a subestimativa da quantificação viral ou a resultados falso-negativos em casos raros
- Para maior consistência na interpretação dos resultados do paciente, deve-se utilizar a mesma metodologia no manejo do paciente.

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA DO TIPO 1 (HIV-1), GENOTIPAGEM (ENSAIO MOLECULAR)

❑ Definição

- A genotipagem do HIV-1 detecta mutações genômicas do HIV que conferem resistência a tipos específicos de fármacos antirretrovirais. Os ensaios atuais baseados no sequenciamento detectam mutações de resistência nos genes da protease (PR) e parte dos genes da transcriptase reversa (RT). Dispõe-se no comércio de dois métodos de genotipagem aprovados pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA): o sistema de genotipagem ViroSeq HIV-1, versão 2.0 (Celera Diagnostics) e o sistema de genotipagem Trugene HIV-1 para resistência a fármacos (Siemens Healthcare Diagnostics).

❑ Uso

- Como exame complementar no monitoramento e tratamento de indivíduos infectados pelo HIV-1:
  - ▼ Na apresentação inicial, antes da instituição da terapia farmacológica
  - ▼ Em caso de fracasso da terapia farmacológica.

❑ Limitações

- Carga viral não < 1.000 cópias/mℓ para o TrueGene e 2.000 cópias/mℓ para o ViroSeq
- Os exames aprovados pela FDA são específicos para a análise do HIV-1 subtipo B apenas. Para a análise das cepas não B do HIV-1, que representam até 90% das variantes do HIV-1 que circulam no mundo inteiro, devem-se usar testes desenvolvidos em laboratório.

VÍRUS DO NILO OCIDENTAL (WNV), SOROLOGIA

❑ Definição

- O WNV é um flavivírus da família Flaviviridae transmitido por mosquitos. É mantido em um ciclo entre

aves e mosquitos que, em sua maioria, pertencem ao gênero *Culex*. Além dos equinos e seres humanos, vários outros mamíferos são hospedeiros não competentes do WNV. Cerca de 80% dos seres humanos infectados pelo WNV são assintomáticos ou só apresentam sinais/sintomas muito discretos. Em cerca de 20% dos casos, os pacientes desenvolvem sintomas mais graves, como febre, mialgia e linfadenopatia. Além disso, em uma pequena proporção de casos, a infecção evolui para formas neuroinvasivas potencialmente fatais, caracterizadas por meningite, encefalite e/ou paralisia flácida. O risco de desenvolver formas letais aumenta no indivíduo idoso ou em pacientes imunocomprometidos. O WNV é mais amplamente disseminado nas regiões temperadas: isolado em partes da Europa, Oriente Médio, África, Ásia, América e Austrália. Atualmente, o imunoensaio enzimático IgM (EIA) em amostras de LCS e/ou soro constitui o exame de rastreamento mais sensível para o vírus do Nilo Ocidental em seres humanos.

❑ Uso

- Como exame complementar no diagnóstico da encefalite pelo vírus do Nilo Ocidental.

❑ Interpretação

- Após infecção pelo WNV, anticorpos IgM são produzidos e podem ser detectados nos primeiros 4 a 7 dias após a exposição, podendo permanecer por cerca de 1 ano, enquanto os anticorpos IgG podem ser detectados de modo fidedigno a partir do 8º dia após a infecção.

❑ Limitações

- Existem vários tipos de testes sorológicos de uso rotineiro para o diagnóstico de WNV: imunoensaio enzimático (ELISA), ensaio de imunofluorescência (IFA), teste de neutralização (NT) e inibição da hemaglutinação
- Como a IgM contra o vírus do Nilo Ocidental pode não ser positiva até 8 dias após o início da doença, amostras coletadas com < 8 dias após o início podem ser negativas para a IgM, tornando necessária a repetição do teste
- Um resultado positivo da IgG contra o vírus do Nilo Ocidental, na ausência de IgM positiva contra o vírus, é compatível com infecção pregressa por um flavivírus e não sugere em si uma infecção aguda pelo vírus do Nilo Ocidental
- Se houver suspeita de infecção aguda pelo vírus do Nilo Ocidental, é melhor coletar amostras de soro das fases aguda e convalescente. As amostras da fase convalescente devem ser coletadas 2 a 3 semanas após as amostras de fase aguda
- Um importante problema no diagnóstico do WNV consiste na reação cruzada com anticorpos contra flavivírus heterólogos, como, por exemplo, vírus da dengue (DENV), vírus da encefalite japonesa (JEV), vírus da encefalite transmitido por carrapato (TBEV) ou vírus da febre amarela, o que é particularmente verdadeiro para os anticorpos IgG.

VÍRUS EPSTEIN-BARR (EBV), ENSAIO MOLECULAR

❑ Definição

- A reação em cadeia da polimerase quantitativa para vírus Epstein-Barr (EBV) detecta o DNA do EBV em amostras clínicas, mais comumente no plasma ou soro. Em geral, os adultos normais não apresentam DNA do EBV detectável no plasma/soro, embora adultos normais previamente infectados pelo EBV irão apresentar baixos níveis de DNA do EBV nos linfócitos.

❑ Uso

- Monitoramento dos níveis de reativação viral e/ou atividade da doença, particularmente em pacientes após transplante e submetidos a quimioterapia
- Diagnóstico, prognóstico, previsão e prevenção de doenças como mononucleose, linfoma, sarcoma e carcinoma

- A carga viral do EBV no sangue total reflete o estado clínico em pacientes com mononucleose infecciosa, transplante alogênico e carcinoma nasofaríngeo
- O nível de DNA do EBV em portadores saudáveis apresenta-se baixo e limita-se ao compartimento intracelular do sangue. Os níveis elevados são característicos de doença relacionada com EBV
- Pacientes com infecção ativa ou com câncer relacionado com EBV tendem a apresentar níveis elevados de DNA do EBV no plasma ou no soro.

❑ Limitações

- Atualmente, ainda não existe um padrão internacional disponível para calibração desse ensaio. Por conseguinte, é preciso ter cautela na interpretação dos resultados obtidos por diferentes laboratórios e metodologias de ensaio. Os inibidores da reação em cadeia da polimerase na amostra do paciente podem levar a uma subestimativa da quantificação viral ou, em raros casos, a resultados falso-negativos. O armazenamento apropriado e a separação do soro ou do plasma no momento adequado são necessários para a obtenção de resultados fidedignos. O DNA do EVB liberado do compartimento intracelular pode causar resultados falso-positivos no plasma ou no soro. Podem ser obtidos resultados falso-negativos devido a atividades da nuclease
- http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm330711.htm

VÍRUS EPSTEIN-BARR (EBV), SOROLOGIA, PERFIL DE ANTICORPOS

❑ Definição

- O EBV é o agente etiológico da mononucleose infecciosa (MI). Trata-se de um herpes-vírus amplamente disseminado, transmitido por contato íntimo entre pessoas suscetíveis e pessoas que eliminam o vírus. O EBV dissemina-se principalmente pela saliva, porém não é uma doença particularmente contagiosa. O vírus pode persistir na orofaringe de pacientes com MI por até 18 meses após a recuperação clínica. O EBV também foi isolado tanto em células epiteliais cervicais quanto no líquido seminal masculino, sugerindo a possibilidade de ocorrência de transmissão sexual. Esse exame compreende quatro marcadores sorológicos: EBV-NA (IgG contra o antígeno nuclear); IgG e IgM contra EBV-VCA (antígeno do capsídio viral); anticorpo contra mononucleose infecciosa e IgG contra EBV-EA (IgG contra antígeno precoce)
- **Valores de referência:** Negativo
- **Pesquisa de EBV:**
  - ▼ **IgG anti-VCA:** Indica infecção pregressa e imunidade. Pode estar presente no início da doença, habitualmente antes do aparecimento dos sintomas clínicos. É detectado no início em 100% dos casos; apenas 20% apresentam um aumento de quatro vezes nos títulos após consulta ao médico. Diminui durante a convalescença, porém é detectável durante muitos anos depois da doença; por conseguinte, não é útil no estabelecimento do diagnóstico de mononucleose infecciosa
  - ▼ **IgM anti-VCA:** Detectada no início em 100% dos casos; apresenta títulos elevados no soro nas primeiras 1 a 6 semanas após o início da doença, que começam a declinar na 3ª semana e que desaparecem habitualmente em 1 a 6 meses. Com frequência, a coleta do soro é realizada muito tarde para a detecção. Quase sempre está presente na infecção ativa pelo EBV e, portanto, é mais sensível e específica para confirmar a mononucleose infecciosa aguda. O exame pode ser positivo em outras infecções por herpes-vírus (sobretudo CMV); por conseguinte, recomenda-se a confirmação com ensaios de IgG e EBV-NA
  - ▼ **Antígeno precoce:** Anticorpos IgG contra o antígeno precoce são detectados no início da doença clínica. Existem dois subgrupos de IgG contra o EA: anti-D e anti-R. O achado de anticorpos anti-D é compatível com infecção recente, visto que os títulos desaparecem depois da recuperação; todavia, a sua ausência não descarta a possibilidade de doença aguda, visto que um número significativo de pacientes não expressa os anticorpos. Os anticorpos anti-R só estão presentes em certas ocasiões na

MI

- Os títulos de anti-D contra o antígeno precoce aumentam mais tarde (3 a 4 semanas depois do início; são transitórios) durante a evolução da MI, em comparação com anticorpos anti-VCA, e desaparecem com a recuperação. Quando combinados com IgG anti-VCA, sugerem uma infecção recente por EBV; são encontrados apenas em 70% dos pacientes com mononucleose infecciosa por EBV. Títulos elevados são encontrados no carcinoma de nasofaringe causado por EBV. Raramente, ocorrem anticorpos anti-R contra o antígeno precoce na infecção primária pelo EBV; esses anticorpos surgem 2 semanas a vários meses após o início e podem persistir por 1 ano. São mais frequentes nos casos atípicos ou prolongados. Não têm importância clínica; são observados títulos elevados na infecção ativa crônica por EBV ou no linfoma de Burkitt
- **Antígeno nuclear de Epstein-Barr:** Os anticorpos contra o antígeno nuclear de Epstein-Barr são os últimos a aparecer e são raros na fase aguda; surgem dentro de 4 a 6 semanas após o início da doença clínica e aumentam durante a convalescença (3 a 12 meses); persistem por muitos anos depois da ausência. A ausência desses anticorpos na vigência de IgM anti-VCA e anti-D implica infecção recente. O aparecimento no início da doença descarta a possibilidade de infecção primária por EBV. O surgimento após um teste negativo prévio indica infecção recente por EBV.

Uso

- Diagnóstico de mononucleose infecciosa. Em pacientes com suspeita de MI e teste heterófilo negativo.

Interpretação

Tabela 17.1.

Tabela 17.1 Interpretação do estado sorológico para vírus Epstein-Barr (EBV).

Estado sorológico	IgM anti-EBV VCA	IgG anti-EBV VCA	IgG anti-EBV NA	IgG anti-EBV EA
Agudo primário	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
Agudo primário/tardio	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
Agudo tardio	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
Agudo primário/recuperação	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Infecção prévia	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
Suscetível	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Limitações

- As provas sorológicoa para EBV não devem ser realizados como procedimento de rastreamento na população geral. O valor preditivo de um resultado positivo ou negativo depende da prevalência do analito em determinada população de pacientes. O exame só deve ser realizado quando as evidências clínicas sugerem o diagnóstico de mononucleose infecciosa associada ao EBV
- Já foram encontrados anticorpos contra EBV em todos os grupos populacionais com distribuição mundial;

aproximadamente 90 a 95% dos adultos acabam se tornando soropositivos para o EBV. O EBV adquirido na infância é frequentemente subclínico; < 10% das crianças desenvolvem infecção clínica, apesar das altas taxas de exposição

- As taxas de resultados falso-negativos são máximas no início dos sintomas clínicos (25% na 1ª semana; 5 a 10% na 2ª semana, 5% na 3ª semana)
- Aproximadamente 10% dos casos semelhantes à mononucleose não são causados por EBV. Outros agentes que produzem uma síndrome clínica semelhante incluem CMV, HIV, toxoplasmose, HHV-6, hepatite B e, possivelmente, HHV-7
- Anticorpos IgM e IgG contra o antígeno do capsídio viral possuem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de mononucleose infecciosa (97 e 94%, respectivamente).

VÍRUS RESPIRATÓRIOS, DETECÇÃO DIRETA POR IMUNOENSAIO ENZIMÁTICO (EIA) E ANTICORPO FLUORESCENTE DIRETO (DFA)

❑ Definição

- Trata-se de exames para a detecção direta de patógenos virais respiratórios, como vírus influenza, RSV e metapneumovírus humanos; esses exames podem fornecer resultados significativamente mais rápidos do que os resultados de cultura de vírus respiratórios ou testes de diagnóstico molecular e desempenham um papel fundamental no manejo precoce do paciente e nas atividades de controle da infecção. A sensibilidade dos EIA é apenas moderada, porém a sua especificidade é alta para a detecção de infecção por vírus influenza; esses exames são comumente usados para rastreamento. Os DFAs apresentam alta sensibilidade e especificidade em comparação com a cultura para vírus respiratórios e podem constituir uma técnica diagnóstica definitiva e custo-efetiva.

❑ Uso

- O EIA e o DFA são comumente utilizados para o rastreamento precoce de infecção por vírus influenza. Os exames variam quanto à sua sensibilidade; as amostras com resultados negativos por EIA devem ser submetidas a exames sensíveis, como testes moleculares, para pacientes com risco de infecção viral respiratória complicada
- **Método:**
  - **EIA:** Existem vários formatos de *kit* para EIA. Os anticorpos dirigidos contra antígenos virais específicos são imobilizados na superfície da membrana de um dispositivo do teste. A amostra é acrescentada à superfície de reação, possibilitando a reação do antígeno do vírus na amostra com os anticorpos ligados. Após lavagem, acrescenta-se um segundo reagente de anticorpo contra o vírus específico. Após lavagem para retirada do excesso de anticorpos de detecção, adiciona-se um reagente para detecção do marcador específico, e o teste é interpretado como positivo ou negativo
  - **DFA:** Células coletadas por *swab* ou lavagem da nasofaringe são fixadas em uma lâmina de microscópio. A lâmina é seca, fixada e corada com um reagente contendo anticorpos marcados contra os antígenos virais específicos. O marcador é tipicamente fluorogênico. As lâminas coradas são examinadas à microscopia de fluorescência utilizando filtro de excitação e barreira apropriado para o marcador fluorogênico específico
- **Instruções especiais para coleta e transporte:** As amostras são coletadas de acordo com as recomendações para amostras para cultura viral. Amostras da nasofaringe, particularmente amostras de lavado da nasofaringe, tipicamente fornecem amostras com máxima sensibilidade para a detecção de pacientes infectados
- **Tempo total:** 24 a 48 h. Alguns *kits* de EIA possibilitam a realização do exame com um tempo total de < 4 h.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
- **Resultados positivos:**
  - **EIA:** A sensibilidade do EIA é elevada; o diagnóstico é estabelecido em pacientes com sinais e sintomas compatíveis de *influenza*; em geral, não há necessidade de exames complementares adicionais
  - **DFA:** Amostras com um número significativo de células com fluorescência de 2+ ou mais são consideradas positivas, estabelecendo o diagnóstico de *influenza* em pacientes com sinais e sintomas compatíveis. É preciso examinar as lâminas para verificar se a amostra contém células epiteliais respiratórias suficientes para que o exame seja informativo. Os laboratórios devem estabelecer um limite inferior de células abaixo do qual o teste não pode ser interpretado. As amostras com poucas células de coloração fraca devem ser consideradas indeterminadas; a repetição do exame pode proporcionar resultados claramente positivos ou negativos
- **Resultados negativos:**
  - **EIA:** Um resultado negativo não descarta a possibilidade de infecção viral respiratória
  - **DFA:** Uma amostra celular sem coloração pelo reagente marcado é considerada negativa. Não há probabilidade de infecção pelo patógeno viral específico.

❑ Limitações

- A sensibilidade dos diferentes EIA comercialmente disponíveis é variável. A sensibilidade geralmente varia de 50 a 80%. Clinicamente, o desempenho do teste depende do tipo de amostra e da qualidade da coleta das amostras. Apenas os tipos de amostras aceitáveis para o *kit*, coletadas de acordo com as instruções do *kit*, são aceitáveis
- O VPP dos testes de detecção de antígeno depende da prevalência do patógeno viral na região. Os resultados devem ser interpretados com cautela, se o teste for realizado, durante períodos em que existe uma baixa prevalência do patógeno na região
- **Armadilha comum:** Pode-se observar um baixo desempenho do teste quando são obtidas amostras não validadas para a plataforma/*kit* empregado no exame. Por exemplo, podem ser enviados *swabs* da parte anterior do nariz em lugar de *swabs* da nasofaringe, o que determina a obtenção de um maior número de resultados falso-negativos.

VÍRUS RESPIRATÓRIOS, PAINEL DE ENSAIOS MOLECULARES

❑ Definição

- Os ensaios moleculares constituem um painel abrangente de testes para a identificação de várias cepas e subtipos de vírus. Vários ensaios moleculares diferem na lista específica de vírus respiratórios pesquisados, porém a maioria inclui os vírus influenza A (e subtipos) e influenza B, parainfluenza, adenovírus, metapneumovírus (HMPV), RSV e rinovírus
- **Valores de referência:** Ausência de detecção.

❑ Uso

- O painel de ensaios moleculares identifica os principais vírus respiratórios comumente pesquisados para vigilância e manejo do paciente. Além disso, os ensaios moleculares são frequentemente usados para confirmação de resultados negativos obtidos por outros métodos, como o ensaio de antígeno rápido, a imunofluorescência direta ou o EIA.

❑ Limitações

- O limite inferior de detecção varia, dependendo dos métodos e dos vírus pesquisados.

VÍRUS VARICELA-ZÓSTER (VZV) – DETECÇÃO DIRETA (IFD) DE

Ver Herpes-vírus (HSV ou VZV) – Detecção Direta de Anticorpo por Fluorescência Direta (IFD).

VÍRUS VARICELA-ZÓSTER (VZV) – EXAME SOROLÓGICO (IGG E IGM)

❑ **Definição**

- A infecção pelo VZV provoca duas formas clinicamente distintas de doença. A infecção primária por VZV causa varicela (catapora), caracterizada por lesões vesiculares em diferentes estágios de desenvolvimento na face, no tronco e nos membros. O herpes-zóster, também conhecido como "cobreiro", resulta da reativação da infecção pelo VZV latente endógeno nos gânglios sensitivos. Essa forma clínica da doença caracteriza-se por erupção vesicular unilateral dolorosa, que habitualmente apresenta uma distribuição restrita de dermátomos. O diagnóstico dessas duas doenças é, em geral, estabelecido clinicamente. Entretanto, o uso de exames complementares é importante em situações específicas
- Outro nome do exame é sorologia para varicela.

❑ **Uso**

- Confirmar diagnóstico de infecção por VZV (fase aguda)
- Identificar indivíduos não imunes.

❑ **Interpretação**

- **Valores de referência:** Negativo
- Um resultado positivo de IgG associado a um resultado positivo de IgM indica infecção recente por VZV
- Um resultado positivo de IgG associado a um resultado negativo de IgM indica exposição prévia ao VZV e imunidade
- Um resultado negativo de IgG associado a um resultado negativo de IgM indica ausência de exposição prévia ao VZV e ausência de imunidade. Todavia, a obtenção de um resultado negativo não descarta a possibilidade de infecção por VZV. Resultados negativos em casos de suspeita de infecções iniciais por VZV devem ser seguidos de exame de nova amostra de soro dentro de 2 a 3 semanas
- Os resultados indeterminados devem ser acompanhados de exame de uma nova amostra de soro em 10 a 14 dias.

❑ **Limitações**

- A pesquisa de anticorpos IgG contra VZV é útil na presença de sintomas clínicos ou quando há suspeita de infecção. O rastreamento da população geral não resulta em nenhuma vantagem apreciável em termos de diagnóstico. Os resultados de pacientes imunossuprimidos devem ser interpretados com cautela
- Dispõe-se de muitos testes de anticorpos diferentes, com ampla variedade de padrões de desempenho. O anticorpo fluorescente contra o antígeno de membrana (FAMA) constitui o método mais validado e exibe melhor correlação com a suscetibilidade e proteção contra varicela. Todavia, esse exame não é amplamente usado, visto que é trabalhoso e exige interpretação por um especialista
- Dispõe-se de muitos métodos de ELISA no comércio, que são considerados geralmente menos sensíveis do que o FAMA, embora as especificidades sejam comparáveis
- Os ELISA comerciais são adequados para rastreamento de suscetibilidade ao VZV em profissionais de saúde. A justificativa é que o risco de vacinar um adulto com resultado falso-negativo é muito menor do que o risco de infecção natural em um indivíduo falso-positivo
- O rastreamento de rotina para varicela em indivíduos nascidos antes de 1980 nos EUA, que não sejam profissionais de saúde, não é recomendado, em virtude das taxas extremamente altas de soropositividade nessa população.

VÍRUS VARICELA-ZÓSTER (VZV) (PARA DESCARTAR POSSIBILIDADE) – CULTURA

❑ Definição

- O VZV causa varicela e herpes-zóster. O diagnóstico clínico dessas infecções é habitualmente direto. Em determinadas ocasiões, é necessário o estabelecimento de um diagnóstico específico para infecções graves e incomuns, incluindo doença disseminada, ou infecções em gestantes, pacientes imunocomprometidos e outros pacientes de alto risco.

❑ Instruções especiais para coleta e transporte

- São aplicadas as recomendações gerais para cultura viral. As amostras devem ser coletadas no início da infecção aguda. As amostras são obtidas mais comumente da pele ou das mucosas. As amostras devem ser obtidas de lesões frescas e úmidas, de preferência por ruptura de vesículas intactas. A maioria das amostras deve ser colocada em meio de transporte viral e transportada em gelo (4°C).

❑ Uso

- Esse exame pode ser utilizado para isolar o VZV quando há necessidade de diagnóstico específico. As amostras coletadas do paciente são habitualmente inoculadas em culturas de fibroblastos pulmonares humanos, como WI-38. A morfologia celular é monitorada; as amostras que exibem efeito citopático típico do VZV devem ser confirmadas utilizando técnicas imunológicas específicas, como a coloração com anticorpos monoclonais anti-VZV marcados
- **Tempo total:** Até 4 semanas. A maioria das culturas positivas é detectada em 7 dias.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Negativo
  - **Resultado positivo:** As culturas de células positivas para VZV indicam infecção ativa
  - **Resultado negativo:** As culturas de células negativas diminuem a probabilidade de infecção por VZV, porém não podem descartar com absoluta certeza a presença de infecção por VZV, particularmente com amostras do LCS e das mucosas.

❑ Limitações

- A sensibilidade é baixa em determinados tipos de amostra
- O **tempo total** para a cultura de VZV pode ser prolongado, limitando a sua utilidade no manejo agudo de pacientes em estado crítico
- **Armadilha comum:** Coleta de amostras de lesões secas e cobertas com crosta.

YERSINIA ENTEROCOLITICA (PARA DESCARTAR POSSIBILIDADE) – CULTURA

❑ Definição

- *Yersinia enterocolitica* constitui uma causa rara de infecção diarreica bacteriana, que habitualmente acomete crianças. A infecção tem sido associada à ingestão de carne de porco mal cozida, laticínios e água contaminada. A infecção também pode ser transmitida por via orofecal. Os sinais/sintomas são bastante inespecíficos: febre, dor abdominal e diarreia, que pode ser sanguinolenta. A dor abdominal em adultos pode simular a apendicite. Esse exame consiste em coprocultura especializada para a detecção de infecção GI causada por *Y. enterocolitica*.

❑ Uso

- O enriquecimento a frio, a manutenção das fezes suspensas em solução salina tamponada a 4°C antes da subcultura em meios entéricos, pode melhorar o isolamento desse microrganismo em amostras muito contaminadas. *Y. enterocolitica* pode ser isolada com o uso de meio seletivo, como o ágar de MacConkey.

Muitos laboratórios utilizam um meio mais seletivo como ágar CIN (cefsulodina-ingrasan-novobiosina) para melhorar o isolamento. É possível melhorar o isolamento de *Y. enterocolitica* com incubação da cultura a 25°C

- **Tempo total:** As culturas são examinadas durante 48 h. São necessários vários dias para o isolamento e a identificação dos microrganismos isolados suspeitos.

❑ Interpretação

- **Resultado esperado:** Ausência de crescimento.

❑ Limitações

- Os sinais/sintomas de yersinose são inespecíficos, e pode não se suspeitar desse patógeno entérico, a não ser que existam fatores de risco específicos ou evidências epidemiológicas sugestivas dessa infecção. Os microrganismos isolados são positivos para sacarose, de modo que podem passar despercebidos por laboratórios de análises que usam ágar EMB para culturas entéricas. (O meio EMB contém sacarose, de modo que os microrganismos isolados serão semelhantes à flora entérica normal.)

*Apresentado por Charles R. Kiefer, PhD.
*Apresentado por Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Michael Mitchell, MD, e Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Marzena M. Galdzicka, PhD.
*Apresentado por Marzena M. Galdzicka, PhD.

APÊNDICE

Abreviaturas e Acrônimos

A/G	razão albumina:globulina
AAF	aspiração por agulha fina
Ach	acetilcolina
AChR	receptor de acetilcolina
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
AFD	anticorpo fluorescente direto
AFP	alfafetoproteína
AIDS	síndrome de imunodeficiência adquirida
AINE	anti-inflamatório não esteroide
AL	aglutinação em látex, anticoagulante lúpico
ALA	ácido aminolevulínico
ALP	fosfatase alcalina
ALT	alanina aminotransferase (ver TGP)
ANA	anticorpo antinuclear
ANCA	anticorpo anticitoplasma de neutrófilo
Anti-HBc	anticorpo contra o cerne do vírus da hepatite B
Anti-HBe	anticorpo contra o antígeno *e* do vírus da hepatite B
Anti-HBs	anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
AP	anemia perniciosa
AR	artrite reumatoide
ARP	atividade da renina plasmática
ASO	antiestreptolisina O
AST	aspartato aminotransferase (ver TGO)
ATP	trifosfato de adenosina
AVE	acidente vascular encefálico
BAAR	bacilo álcool-acidorresistente
BCG	bacilo de Calmette-Guérin
CA-125	antígeno associado ao câncer 125
CAD	cetoacidose diabética
cAMP	monofosfato de adenosina cíclico
CC	cardiopatia congênita
CCD	cromatografia em camada delgada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEA	antígeno carcinoembrionário
CG/EM	cromatografia gasosa/espectrometria de massa
CGA	campo de grande aumento
CHCM	concentração de hemoglobina corpuscular média
ChE	colinesterase
CID	coagulação intravascular disseminada
CIE	contraimunoeletroforese (imunoeletroforese de contracorrente)
CK	creatinoquinase
CK-MB	banda MB da creatinoquinase

CK-MM	banda MM da creatinoquinase
CL/EM	cromatografia líquida/espectrometria de massa
CMV	citomegalovírus
CNSLF	capacidade não saturada de ligação do ferro
CPRE	colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CRA	complexo relacionado com AIDS (ver AIDS)
CRH	hormônio liberador de corticotropina
CTLF	capacidade total de ligação do ferro
Da	dálton
DAC	doença da artéria coronária
DHEA	desidroepiandrosterona
DHEA-S	sulfato de desidroepiandrosterona
DHRN	doença hemolítica do recém-nascido
DI	diabetes insípido
dl	decilitro
DM	diabetes melito
DNA	ácido desoxirribonucleico (ver também Glossário)
DOC	desoxicorticosterona
DP	desvio padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DST	doença sexualmente transmissível
EBS	endocardite bacteriana subaguda
EBV	vírus Epstein-Barr
ECA	enzima conversora de angiotensina
ECG	eletrocardiograma
EDTA	ácido edético (ácido etilenodiaminotetracético)
EIA	imunoensaio enzimático
ELISA	ensaio imunossorvente ligado à enzima
EMIT	técnica de imunoensaio multiplicado por enzima
ENA	antígeno nuclear extraível
EPA	Environmental Protection Agency
FAB	classificação franco-americano-britânica das leucemias agudas
Fab	fragmento de ligação de antígeno da imunoglobulina
FAH	fator anti-hemofílico
FC	fixação do complemento, fibrose cística
Fc	fragmento cristalizável da imunoglobulina
FDA	Food and Drug Administration
FPIA	imunoensaio de polarização por fluorescência
FR	febre reumatoide, fator reumatoide
FSH	hibridização *in situ* por fluorescência (ver também Glossário)
FSH	hormônio foliculoestimulante
FT_4	tiroxina livre
FTA	anticorpo antitreponêmico fluorescente
FTA-ABS	teste do anticorpo antitreponêmico fluorescente após absorção
fℓ	fentolitro
g	grama
G6PD	glicose-6-fosfato desidrogenase
GGT	gamaglutamiltransferase
GI	gastrintestinal
GJ	glicemia em jejum
GN	glomerulonefrite
GU	geniturinário
HA	hemaglutinação
HA	hiato aniônico
HAA	antígeno associado à hepatite
HAD	hormônio antidiurético
HAI	hemaglutinação indireta
HAV	vírus da hepatite A
Hb	hemoglobina (pode ser seguida dos tipos de hemoglobina: HbC, HbD, HbE, HbF, HbH, HbS)

HbA_{1c}	hemoglobina glicosilada, hemoglobina glicada
HBcAg	antígeno do cerne do vírus da hepatite B
HBeAg	antígeno *e* do vírus da hepatite B
HBIG	imunoglobulina anti-hepatite B
HBsAg	antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	vírus da hepatite B
hCG	gonadotropina coriônica humana
HCM	hemoglobina corpuscular média
HCV	vírus da hepatite C
HDL	lipoproteína de alta densidade
HDV	vírus da hepatite delta
H-E	hematoxilina e eosina (corante)
HELPP	hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas [síndrome]
HEV	vírus da hepatite E
hGH	hormônio do crescimento humano
HIAA	ácido hidroxindolacético
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HLA	antígeno leucocitário humano
HPB	hiperplasia prostática benigna
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
HPN	hemoglobinúria paroxística noturna
HPV	papilomavírus humano
HSRC	hiperplasia suprarrenal congênita
HSV	herpes-vírus simples
Ht	hematócrito
HTLV	vírus da leucemia de células T humana
	vírus linfotrópico de células T humanas
HVA	ácido homovanílico
IAM	infarto agudo do miocárdio
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ICDH	desidrogenase isocítrica
IEF	imunoeletroforese
IF	imunofluorescência
IFA	ensaio de imunofluorescência indireta
Ig	imunoglobulina (pode ser encontrada como IgA, IgD, IgE, IgG, IgM)
IH	inibição da hemaglutinação
IM	intramuscular
INH	isoniazida
IRA	infecção respiratória alta
IRMA	ensaio imunorradiométrico
ITL	índice de tiroxina livre
IV	intravenoso
17-KGS	esteroides 17-cetogênicos
KOH	hidróxido de potássio
17-KS	17-cetosteroides
ℓ	litro
LA	líquido amniótico
LBA	lavado broncoalveolar
LCS	líquido cerebrospinal
LDH	lactato desidrogenase
LDL	lipoproteína de baixa intensidade
LE	lúpus eritematoso
LES	lúpus eritematoso sistêmico
LH	hormônio luteinizante
LLA	leucemia linfoblástica aguda
LLC	leucemia linfocítica crônica
LMA	leucemia mieloblástica aguda
	leucemia mielocítica aguda
	leucemia mielógena aguda

LPA	leucina aminopeptidase
LSN	limite superior da normalidade
MAO	monoamina oxidase
ME	microscopia eletrônica
mEq	miliequivalente
MFT	monitoramento farmacológico terapêutico
mg	miligrama
MHA-TP	teste de micro-hemaglutinação (para *Treponema pallidum*)
MI	mononucleose infecciosa
mmHg	milímetros de mercúrio
mmol	milimol
mol	mol
MoM	múltiplos da mediana (ver também Glossário)
MPV	volume médio plaquetário (fm^3)
mRNA	RNA mensageiro (ver também Glossário)
N	normal
NANB	hepatite não A, não B (hepatite C)
NBT	nitroazul de tetrazólio
NEM	neoplasia endócrina múltipla (síndrome)
NIDDK	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
NPT	nutrição parenteral total
5′-NT	5′-nucleotidase
O	e P ovos e parasitos
17-OHKS	17-hidroxicetosteroides
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAP	fosfatase ácida prostática
$P_{CO}2$	pressão parcial de dióxido de carbono
PCR	proteína C reativa
PCR	reação em cadeia da polimerase (ver também Glossário)
PDW	amplitude de distribuição plaquetária
pg	picograma
Ph	cromossomo Filadélfia
PK	piruvatoquinase
PKU	fenilcetonúria
PMN	neutrófilo polimorfonuclear
P_O2	pressão parcial de oxigênio
POC	*point of care*
POCT	teste *point-of-care* (testes rápidos)
ppm	partes por milhão
proteína	BJ proteína de Bence-Jones
PSA	antígeno prostático específico
PSP	fenolsulfoftaleína (vermelho congo)
PT	proteína total
PTH	paratormônio
PTI	púrpura trombocitopênica idiopática
PTT	púrpura trombocitopênica trombótica
PTT/SHU	púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica
RAIU	captação de iodo radioativo pela tireoide
RAST	teste radioalergossorvente
RDW	índice de anisocitose
RE	reticuloendotelial
Rh	fator *Rhesus*
RIA	radioimunoensaio
RM	ressonância magnética
RNA	ácido ribonucleico
RNI	razão normalizada internacional
ROC	característica de operação do receptor (curva ROC)
RSV	vírus sincicial respiratório
rT_3	T_3 reversa

S/E	sensibilidade/especificidade
SARA	síndrome de angústia respiratória aguda
SHU	síndrome hemolítico-urêmica
SI	Sistema Internacional de Unidades
SIHAD	síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético
SMX/TMP	sulfametoxazol-trimetoprima
SNC	sistema nervoso central
T_3	tri-iodotironina
T_4	tiroxina
TB	tuberculose
TBG	globulina ligadora de tiroxina
TC	tomografia computadorizada
TFG	taxa de filtração glomerular
TGO	transaminase glutâmico-oxaloacética sérica (ver aspartato aminotransferase, AST)
TGP	transaminase glutâmico-pirúvica sérica (ver alanina aminotransferase, ALT)
TGT	tempo de geração da tromboplastina
THC	maconha (delta-9-tetraidrocanabinol)
TORCH	*Toxoplasma*, outros agentes, rubéola, citomegalovírus, herpes-vírus simples
TP	tempo de protrombina
TRH	hormônio liberador da tireotropina
TS	tempo de sangramento
TSH	hormônio tireoestimulante
TSI	imunoglobulina tireoestimulante
TT	tempo de trombina
TTG	teste de tolerância à glicose
TTGO	teste de tolerância à glicose oral
TTP	tempo de tromboplastina parcial
U	unidade
UFC	unidade formadora de colônias
UI	unidade internacional
UTI	unidade de terapia intensiva
UV	ultravioleta
V	variável
VCA	antígeno do capsídio viral
VCM	volume corpuscular médio
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory (teste para sífilis)
VG	volume globular
VHS	velocidade de hemossedimentação
VIP	polipeptídio intestinal vasoativo
VLDL	lipoproteína de densidade muito baixa
VMA	ácido vanililmandélico
VO	via oral
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
vWF	fator de von Willebrand
VZV	vírus varicela-zoster
Z-E	Zollinger-Ellison (síndrome)

Glossário

ácidos nucleicos: cadeias de nucleotídeos que formam o DNA e o RNA.

cromossomo: porção individual de DNA que contém alguns ou todos os genes de uma célula ou de um vírus. Os seres humanos apresentam 23 pares de cromossomos.

DNA: ácido desoxirribonucleico – filamentos (fitas) de dupla-hélice compostos por nucleotídios (A, C, G, T), em que A (adenina) em um dos filamentos emparelha-se com T (timina) na outro filamento, enquanto C (citosina) emparelha-

se com G (guanina). A sequência de nucleotídios determina as informações genéticas.

fenótipo: expressão clínica de genes e/ou fatores ambientais específicos (p. ex., cor dos cabelos, existência de doença).

FISH: hibridização *in situ* fluorescente – técnica para coloração fluorescente de moléculas (p. ex., usada para mapeamento dos genes e para identificar anormalidades cromossômicas).

gene: unidade funcional no genoma das células e dos vírus, que codifica RNA e proteínas.

genótipo: constituição genética de um indivíduo, indicada pela sua sequência de DNA.

haplótipo: grupo de alelos adjacentes herdados em conjunto.

heterozigoto: dois alelos diferentes em um *locus* gênico autossômico específico (ou cromossomo X em uma mulher).

homozigoto: dois alelos idênticos em um *locus* gênico autossômico específico (ou cromossomo X em uma mulher).

MoM: múltiplos da mediana – unidade empregada para expressar concentrações de marcadores no soro materno, que compensa variações na concentração durante a gestação e entre laboratórios diferentes (ver alfafetoproteína).

mRNA: RNA mensageiro – modelo para a síntese de proteína. A sequência de um filamento (fita) de mRNA baseia-se na sequência do filamento complementar de DNA.

mutação: alteração permanente na estrutura do DNA.

oncogene: gene com capacidade de converter uma célula não cancerosa em célula cancerosa. Os proto-oncogenes contribuem para a formação de câncer, devido a mutações na sequência ou organização dos nucleotídios; por exemplo, os oncogenes retrovirais derivam de proto-oncogenes.

PCR: reação em cadeia da polimerase: maneira rápida de produzir uma quantidade ilimitada de cópias de qualquer segmento de DNA.

retrovírus: classe de vírus – incluindo o HIV e os vírus tumorais de RNA – que se replicam pela cópia do genoma de RNA em DNA pela transcriptase reversa.

RNA: ácido ribonucleico – fornece as mensagens do DNA ao citoplasma da célula onde ocorre síntese de proteínas. Semelhante a uma fita simples de DNA, porém com substituição da timina (T) por uracila (U) no código genético. A sequência de nucleotídios é habitualmente determinada por uma sequência correspondente no DNA.

***Southern blot*:** assim denominado em homenagem ao Dr. Southern. Procedimento usado para identificar e localizar sequências de DNA que são complementares a outro segmento de DNA (denominado *sonda*).

tirosinoquinases: enzimas que acrescentam fosfato à tirosina presente em proteínas (muitas são codificadas por proto-oncogenes). Algumas (p. ex., tirosinoquinases receptoras de *ABL* e *EGF*) são inibidas por agentes antineoplásicos (p. ex., mesilato de imatinibe).

transcriptase reversa: enzima que copia RNA em DNA nos retrovírus.

WB (*Western blot*): procedimento extremamente sensível usado para identificar e quantificar uma proteína específica em um extrato misto, como na pesquisa da proteína do HIV; as proteínas são separadas por eletroforese e transferidas para um papel-filtro especial e detectadas por ligação com anticorpos marcados.

Símbolos

>	maior que
≥	igual ou maior que
<	menor que
≤	igual ou menor que
×	vezes (p. ex., aumento de 4 ×)
±	mais ou menos
~	aproximadamente
↑ a ↑↑↑↑	aumentado até acentuadamente aumentado
↓ a ↓↓↓↓	diminuído a acentuadamente diminuído